

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

N° 476

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROBERT HY

Ex-Interne pr. de l'Hôtel-Dieu d'Angers
Médecin légiste diplômé de l'Institut de Médecine légale
et de Psychiatrie de l'Université de Paris
Né le 12 Mai 1903, à ARGENTON-CHATEAU (Deux-Sèvres)

Travaux du service et du laboratoire du Docteur RAVAUT
à l'hôpital Saint-Louis

L'INTRADERMO RÉACTION

A

LA LEVURINE

(Etude clinique et biologique)

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1930

THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

H. 1

ANNÉE 1930

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROBERT HY

Ex-Interne pr. de l'Hôtel Dieu d'Angers

Médecin légiste diplômé de l'Institut de Médecine légale

et de Psychiatrie de l'Université de Paris

Né le 12 Mai 1903, à ARGENTON-CHATEAU (Deux-Sèvres)

Travaux du service et du laboratoire du Docteur RAVAUT
à l'hôpital Saint-Louis

L'INTRADERMO RÉACTION

A

LA LEVURINE

(Etude clinique et biologique)

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1930

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimental.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	N...
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LÉPER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZAR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.	NCBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELBEt.
	HARTMANN
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.	GOSSET
Clinique urologique.	TERRIEN.
	LEGUEU
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILÉAU
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.]
AUBERTIN.	Pathologie médicale	LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale.	LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
BINET.	Physiologie.	LEROUX.	Anatomie pathologique.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LEVEUF.	Pathologie chirurgic.
BROCQ.	Pathologie chirurgicale.	LÉVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	LIAN.	Pathologie médicale.
CADENAT.	Pathologie chirurgicale.	MERCIER (Fern.)	Pharmacologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.	MILLOT.	Histologie.
CHABROL.	Pathologie médicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgic.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.	MOREAU.	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgic.
DOGNON.	Physique.	MOURE.	Pathologie chirurgic.
DONZELOT.	Pathologie médicale.	MULON.	Histologie
ÉCALLE.	Obstétrique.	OBERLING.	Anatomie pathologiç
FEY.	Urologie.	OLIVIER.	Anatomie.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.	PIÉDELIEVRE.	Médecine légale.
GASTINEL.	Bactériologie.	PORTES.	Obstétrique.
GATELLIER.	Pathologie chirurgicale.	QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.	Histologie.	RICHET.	Physiologie.
HARVIER.	Pathologie médicale.	SÉZARY.	Dermatologie et syphiligraphie.
HOVELACQUE.	Anatomie.	VALLERY-RADOT	
HUTINEL.	Pathologie médicale.	(Pasteur).	Pathologie médicale.
JOANNON.	Hygiène.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
JOYEUX.	Parasitologie.	VELTER.	Ophtalmologie.
		VERNE.	Histologie.
		VIGNES.	Obstétrique

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.	RETTERER.	Histologie.
LEQUEUX.	Obstétrique.	ZIMMERN.	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL. . . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LE LORIER.	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde
affection.*

A TOUS MES MAÎTRES DANS L'ENSEIGNEMENT

*Que chacun trouve ici une part de ma
reconnaissance.*

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DE L'HÔTEL-DIEU
ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

A LA MÉMOIRE DE M. LE DOCTEUR BRIN
PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A L'HÔTEL-DIEU

A M. LE DOCTEUR DENECHÉAU
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A L'HÔTEL-DIEU

*Qui fut notre premier maître et nous
a toujours aidé de ses précieux con-
seils au cours de nos études médi-
cales.*

*Hommage de respectueuse et recon-
naissante affection.*

A MM. LES PROFESSEURS : BOQUEL, TURLAIS, TESSON,
MARTIN, PAPIN, THOUVENIN, BIGOT, FRUCHAUD,
SARAZIN, ANTOINE.

A MM. LES DOCTEURS : BARBARY, BOUMARD,
METZGER, GAUGAIN, TESTARD.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

A M. LE DOCTEUR BALTHAZARD

DOYEN DE LA FACULTÉ
PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE.

A. M. LE DOCTEUR CLAUDE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES MENTALES
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINTE-ANNE.

A M. LE DOCTEUR POULARD

OPHTALMOLOGISTE,
MÉDECIN DE L'HÔPITAL LARIBOSIÈRE.

A M. LE DOCTEUR METZGER

PROFESSEUR AGRÉGÉ, ACCOUCHEUR DE L'HÔPITAL TENON.

A M. LE DOCTEUR LEGUEU

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES VOIES URINAIRES,
CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL NECKER.

A MM. LES DOCTEURS DERVIEUX, CHEF DU LABORATOIRE
DE L'INSTITUT MÉDICO-LÉGAL; DUVOIR ET PIEDELIÈ-
VRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS, CEILLIER, MÉDECIN
EXPERT.

A M. LE DOCTEUR RAVAUT

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

*Qui fut l'inspirateur et le guide de ce
travail, mit à notre disposition son
Service et son laboratoire et nous
prodigua ses conseils éclairés.*

*Qu'il trouve ici, pour sa grande bien-
veillance, le témoignage de notre
vive gratitude et de notre sincère
reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR RABEAU
CHEF DU LABORATOIRE DE M. LE DOCTEUR RAVAUT
A L'HÔPITAL SAINT-LOUIS.

*En témoignage de reconnaissance pour
ses précieux enseignements.*

A M. LE DOCTEUR FERRAND
ASSISTANT DE M. LE DOCTEUR RAVAUT
A L'HÔPITAL SAINT-LOUIS.

*Dont nous avons suivi avec intérêt les
belles leçons cliniques.*

A M. LE DOCTEUR LONGHIN
DE BUCAREST.

Qui nous a initié à l'étude des levures.

A MM. DIDIER HESSE ET KOANG
INTERNES DES HÔPITAUX.

Pour leur amicale collaboration.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS,
PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES
ET SYPHILITIQUES,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

*Nous le remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant la pré-
sidence de cette thèse.*

CHAPITRE PREMIER

Introduction à l'Étude de l'Intradermo Réaction à la Levurine

Les levures sont de nouvelles venues en pathologie et leur étude est encore à peine ébauchée. Pendant de nombreuses années, leur action pathogène avait été mise en doute par la plupart des auteurs; aujourd'hui encore, quelques esprits restent sceptiques et continuent à les considérer comme des germes saprophytes absolument inoffensifs et incapables par eux-mêmes de créer une lésion ni, à plus forte raison, une maladie générale.

Dès 1872, Popoff, reprenant les travaux de Claude Bernard, avait injecté de la levure de bière à des animaux, mais il ne croyait guère à la possibilité de leur développement dans l'organisme.

C'est Tommasoli qui le premier, vers 1889, en étudiant la flore saccharomycétique de la peau normale, laisse entrevoir quel rôle néfaste les levures sont susceptibles de jouer dans l'organisme humain.

Il décrit six levures : les *saccharomyces* rosaceus, albus, flaxus, albus villosus, réticulosus, multiformis. On sait combien la flore lévuriforme s'est enrichie depuis lors, grâce aux travaux des médecins et des parasitologues.

La première observation bien étudiée de levures pathogènes chez l'homme est due à Achalme et Troisier, dans un cas d'angine rappelant cliniquement le muguet et dû à un *saccharomyce* (1893).

L'année suivante, en 1894, Busse et Buschke publient une observation d'infection mortelle par des levures du genre *cryptococcus* sous le nom de blastomycose. A quelque temps de là, de nouvelles observations de cette blastomycose dite Européenne, en raison d'une maladie due à d'autres germes et décrite sous le même nom en Amérique, furent rapportées par Curtis puis par Hudelo, Rubens, Duval et Laederich.

En 1907, Jacobi et Kuster décrivent une éruption cutanée : la mycose des bains permanents, qu'ils attribuent aux levures.

En 1908, Whitfield publie une observation sur un intertrigo à levures, puis à sa suite Blanchard, Heubner, Beck, Ibrahim, Kaufmann, Wolf, décrivent des lésions épidermiques à *saccharomyces*.

En mai 1914, Gougerot et Cancéa présentent à la Société de dermatologie et syphiligraphie un malade atteint d'épidermomycose des plis inguinaux, due à un parasite lévuriforme. Puis Hudelo et Montlaur, quelques semaines plus tard, présentent à cette même Société quatre cas « d'épidermomycose eczématoïde par parasite du genre levure ».

La guerre arrête un peu les recherches scientifiques en France, mais à l'étranger la question continue d'être étudiée.

Castellani, à Ceylan, en 1914, trouve dans les lésions d'une épidermite spéciale du pays, une levure qu'il appelle *cryptococcus epidermitis*. La même année Chalmers et Christopherson en Amérique, Muijs l'année suivante en Allemagne, publient un certain nombre d'observations intéressantes.

En 1918, en France, MM. Hudelo, Sartory et Montlaur font une communication à l'Académie de médecine concernant 43 cas d'épidermites à levures, tandis que M. Petges attribue aux levures un rôle eczématogène et estime qu'elles peuvent être la cause intrinsèque d'un eczéma. Par ailleurs Phallen et Nichols aux Philippines, Castellani et Chalmers dans les tropiques, Engmann en Amérique, Lombardo en Sicile, publient de nombreuses observations pour mettre en évidence le rôle pathogène des levures.

Mais la guerre est terminée, les médecins Français reprennent leurs travaux et les observations se multiplient. MM. Hudelo, Montlaur et Sartory communiquent, à l'Académie des sciences cette fois-ci, une note sur « un cas d'épidermomycose eczématoïde de l'aisselle gauche chez une jeune femme, dû à un parasite du genre *endomycès*, l'*endomycès* cratériforme ».

En 1921, Dubreuilh et Joulia publient un cas d'intertrigo mycosique, et le professeur Lombardo fait un rapport à la Société italienne de Dermatologie et Syphiligraphie sur la « dermite endomycétique interdigitale ». Enfin, plus récemment, Greebaum et Klauder, Mitchell,

Engman, Tauner et Feuer, publient de nouveaux cas d'épidermite à levures.

La question est mise à l'ordre du jour au Congrès des dermatologistes de langue française tenu à Paris en 1922. A ce Congrès on entend une communication de M. Favre, de Lyon; un rapport fort documenté de M. Petges, de Bordeaux, et un grand nombre d'observations de MM. Gougerot, Burnier et Langeron sur la même question.

Pourtant, malgré cette abondance d'observations, la question demeurerait entière; il fallait encore prouver d'une façon péremptoire que l'agent causal de ces dermoépidermites, ou de ces lésions diverses, était bien ce champignon unicellulaire qu'on appelle : levure, et apprendre à en faire le diagnostic d'une façon certaine en éliminant les autres lésions mycosiques ou microbiennes.

C'est vers ce but que la plupart des auteurs ont dirigé leurs travaux. Ils se sont efforcés tout d'abord de donner une description clinique détaillée de ces lésions qu'ils attribuent aux levures; ils ont cherché des signes différentiels capables de dire par la seule clinique quel est l'agent causal de telle ou telle lésion. C'est ainsi qu'on a décrit des intertrigos à levures, des épidermites dysidrosiformes à levures, à caractères bien différenciés.

Dans les cas typiques, le diagnostic des épidermomycoses à levures est possible. L'intertrigo à levures, par exemple, pour ne citer que la forme la plus fréquente, débute soit au niveau des aisselles, soit sous les seins, ou aux aines par une petite rougeur prurigineuse, puis la lésion s'étend, la couche cornée de l'épiderme se ramollit, s'épaissit, il se forme des placards mous faci-

lement détachables ; en un mot, la peau est macérée. Les débris de peau blancs et crémeux laissent voir, en s'arrachant, une surface rouge vernissée et suintante limitée au pourtour par une collerette épidermique dentelée et molle, tandis qu'à distance on voit, fréquemment, de petites vésicules sèches ou de petites taches érosives et suintantes comme la lésion principale.

Ces caractères permettent, lorsqu'ils se présentent en clinique, d'orienter le diagnostic vers les dermoépidermites à levures, mais on ne peut, par la seule clinique, affirmer ce diagnostic, ni éliminer complètement les autres dermoépidermites ou intertrigos microbiens, dont l'aspect clinique est, en général, assez différent des précédents. Tels sont ces intertrigos rouges, secs, douloureux et peu extensifs où l'on trouve différents microbes dont le streptocoque, mais presque jamais de levures. Celles-ci, dans ces cas bien tranchés, n'interviennent que secondairement, et, au point de vue étiologique, leur rôle reste discutable.

Si ces lésions sont une des formes les plus fréquentes et les plus typiques de l'action pathogène des levures, elles sont loin d'en être la seule manifestation, et nous croyons pour notre part que les levures sont capables d'avoir un rôle de premier plan dans les lésions, attribuées jusqu'alors à d'autres agents comme certaines onychomycoses, certaines folliculites, certains ulcères d'étiologie inconnues ou certains placards de dermite chronique tenaces. C'est ainsi que Ramel, de Lausanne, dans des travaux récents, attribue aux levures un rôle très important dans l'évolution des ulcères de jambes. Sur 28 cas, 16 contenaient des levures du genre *oïdiomycète* et présentaient des réactions allergiques.

Sans doute lorsqu'on se donne la peine de les rechercher, on trouve des levures dans beaucoup de plaies ou de lésions. La plupart des auteurs prétendent qu'elles sont des hôtes habituels de la peau où elles vivent en saprophytes, mais en tous cas on peut affirmer qu'elles ne sont pas uniquement saprophytes.

De même qu'on trouve du staphylocoque et du streptocoque sur la peau de sujets sains, du coli-bacille dans l'intestin, ou du bacille diphtérique dans la gorge de sujets en parfaite santé, de même on trouve des levures sur la peau et dans le tube digestif d'individus indemnes de toute lésion.

C'est ainsi que Jessener et Kleiner ont trouvé des levures autour des ongles chez 58 % des sujets normaux et que Greenbaum et Klauder ont obtenu des cultures de saccharomyces 35 fois sur 150 en ensemençant des parcelles d'épiderme sain.

Pour notre part nous n'avons pas obtenu des résultats positifs aussi constants en ensemençant des débris d'épiderme sain ou atteint de lésions nettement différenciées.

Quoiqu'il en soit, la présence insolite d'une cellule vivant à l'état saprophyte sur un épiderme sain, ne permet pas de généraliser et de conclure à l'impossibilité d'une action pathogène de cette cellule placée dans certaines conditions, pas plus d'ailleurs qu'on a le droit de déclarer que le staphylocoque, le streptocoque, le coli-bacille ou le bacille diphtérique sont des microbes inoffensifs parce qu'il existe des porteurs sains.

Mais les faits sont là qui parlent d'eux-mêmes :

MM. Hudelo et Montlaur ont obtenu expérimentalement des lésions à levures. En badigeonnant la mu-

queueuse buccale d'un cobaye, ils ont vu se former un large placard d'un blanc mat. En inoculant un cobaye après incision, ils ont obtenu une tumeur et le sérum de l'animal agglutinait à 1/100 les cellules émulsionnées de la levure. Enfin l'inoculation de squames par scarification sur le dos du malade a provoqué une lésion à levures. De même MM. Greenbaum et Klauder, sur les 7 cas qu'ils ont présentés, ont pu obtenir 6 inoculations positives et 1 autoinoculation.

M. Gougerot, dans son observation princeps, a présenté les réactions biologiques qu'il avait pratiquées avec le sérum de son malade. Ce sérum agglutine son propre parasite au taux de 1/150; cette agglutination devient douteuse à 1/200 et disparaît à 1/250.

Il fixe le complément en présence d'une émulsion rigoureusement dosée de son propre parasite. Les réactions d'agglutination et de fixation du complément sont également positives avec des champignons voisins, l'endomycés albicans et le sporotrichum, et négatives avec les cultures de trichophyton et de microsporon.

Les réactions toxiques sont restées négatives avec la cutiréaction et des cultures tuées par la chaleur.

Déjà les partisans de l'état saprophytique pur étaient bien ébranlés dans leurs retranchements, mais il appartenait à M. Ravaut de montrer définitivement et d'une façon magistrale, la véritable étiologie et aussi le mécanisme pathogénique de ces affections en les élevant au rang de maladie générale.

Elargissant le cadre de cette étude clinique et biologique sur les trichophyties cutanées, qui a fait le sujet d'un travail de MM. Ravaut, Rabeau et Basch et de la

thèse de Basch, ils étudient ces lésions décrites suivant les auteurs sous des noms si divers de parakératoses (Brocq), d'eczématide (Darier), de pityriasis rubra disséminé (Bazin), ou d'eczéma séborrhéique (Unna). Leurs observations, publiées dans la *Presse Médicale* du 14 novembre 1928 et 20 mars 1929, démontrent d'une façon absolue le rôle pathogène des levures, qui créent des troubles humoraux se traduisant par des réactions allergiques; la nature allergique de certaines formes de parakératose et du même coup le lien pathogénique qui unit la lésion mycosique aux éruptions parakératosiques qu'ils proposent d'appeler « Des levurides ».

« Si certaines affections cutanées sont déterminées par l'action directe d'un parasite, d'un agent toxique ou chimique, il en est d'autres qui ne se produisent qu'indirectement, nous apparaissant comme le reflet, la répercussion sur le tégument, d'actes morbides se jouant en divers points de notre organisme aussi bien au niveau de la peau que dans la profondeur de nos organes.

» Comme les bacilles de Koch, les trichophytons, le favus, etc..., les levures peuvent déterminer des lésions primaires directes et surtout des lésions secondaires indirectes qui, dans nos cas, se sont traduites par des parakératoses. »

Quelques semaines après leur publication, à la réunion dermatologique de Lyon du 27 janvier 1929, MM. Ravaut et Rabeau confirment leurs premières observations en montrant que l'on peut provoquer expéri-

(1) MM. P. Ravaut et H. Rabeau — Parakeratoses psoriasiformes sèches et levurides (*Presse médicale*, 14 novembre 1928, page 1443).

mentalement l'apparition de lévurides chez une malade atteinte depuis 14 mois d'intertrigo et d'eczéma, par l'injection intradermique de levurine.

Depuis lors, les recherches se sont poursuivies sur cette question dans le laboratoire de M. Ravaut; de nouvelles observations ont été publiées et à la séance de la Société de Dermatologie du 13 juin 1929, MM. Ravaut, Rabeau, Longhin et Sloimovici donnaient une première statistique portant sur 137 malades pour lesquels ils avaient fait des recherches microbiologiques et humorales concernant les levures. Une nouvelle méthode riche dans ses applications pratiques et dont on est en droit d'espérer beaucoup pour l'avenir, venait de faire son entrée dans l'histoire des maladies à levures.

L'intradermo réaction à la levurine qui fait le sujet de ce travail nous permettra désormais de dépister le foyer pathogène mycosique, de le différencier des autres mycoses, de soulever un peu le voile qui cache les réactions humorales de l'organisme humain et aussi de traiter d'une façon rationnelle les malades qui viennent demander secours à la science médicale.

Ainsi, comme on peut le voir par ce long exposé, les épidermomycoses à levures, après être restées longtemps confondues avec les autres lésions mycosiques et microbiennes — stade morphologique — s'être dégagées des incertitudes étiologiques grâce aux applications pasteuriennes des nombreux médecins qui les ont étudiées — stade étiologique — sont enfin arrivées au rang de maladie générale — stade biologique — grâce aux réactions humorales et plus spécialement aux intradermo-réactions. Il n'y a pas là seulement un intérêt biologique

théorique, mais bien, comme nous aurons l'occasion de le montrer au cours des pages qui vont suivre, un intérêt pratique diagnostic, clinique et thérapeutique, avec l'espoir de pouvoir rattacher dans l'avenir certaines lésions actuellement d'origine inconnue à leur véritable cause et de mieux comprendre le mécanisme intime de leur production.

CHAPITRE II

La Levurine **Ses Applications Pratiques**

C'est un fait d'observation courante dans les sciences expérimentales et tout spécialement en biologie, de voir plusieurs expérimentateurs aboutir à des conclusions différentes. Sans doute cela tient parfois à l'interprétation des faits, interprétation qui varie suivant les connaissances, le jugement et la tournure d'esprit spéciale de l'observateur; mais bien souvent aussi, ce fait en apparence paradoxal est dû à l'inégalité de valeur du matériel et à la méthode employée, dont les moindres détails doivent être réglés avec soin si on veut obtenir des résultats constants.

C'est pourquoi nous allons commencer par étudier dans ce chapitre la toxine levurique fabriquée dans le laboratoire de M. Ravaut, ainsi que la technique employée pour son injection intradermique. Dans les chapitres qui suivront nous essaierons de comprendre les

phénomènes réactionnels qui se passent au niveau de l'intradermo-réaction et d'en donner une interprétation aussi exacte que possible en se basant sur les cas que nous avons étudiés et qui figurent dans notre statistique.

a) *Choix de la culture.*

Il est indispensable, pour avoir des résultats constants et pour pouvoir tirer des conclusions utiles des intradermo-réactions, de n'employer pour la fabrication de la toxine levurique que des cultures absolument pures et dont la nature soit parfaitement déterminée. Sans doute dans la nature le polymorphisme des agents pathogènes est tel qu'on peut admettre l'utilité d'une toxine polyvalente. Mais, si au point de vue thérapeutique cette façon de voir se justifie, il n'en est plus de même au point de vue diagnostic. Dans toutes les sciences expérimentales, l'analyse précède la synthèse et il est nécessaire d'étudier chaque élément séparé avant de les grouper, comme ils le sont, dans la nature.

Dans la pratique courante, pour isoler les levures, nous faisons nos ensemencements sur gélose Sabouraud glucosée et, s'il y a lieu, sur gélose Sabouraud additionnée de quelques gouttes d'acide tartrique à 1/100 pour favoriser la culture des levures et éliminer les bactéries gênantes.

La première levurine employée a été préparée par MM. Ravaut et Rabeau en partant d'un cryptococcus prélevé sur une malade, Cat..., atteinte d'intertrigo des plis articulaires, type Dubreuilh et Joulia.

Cette levure, dont la souche est conservée au laboratoire, présente les caractères suivants :

Les cellules sont rondes ou ovoïdes, de 3 à 8 μ sur 2,5 à 5 μ . Dans les cultures vieilles on voit des formes allongées et des filaments. La majorité des cellules présentent un seul globule oléagineux qui est assez gros. La reproduction se fait par bourgeonnement; la température optima étant de 25 à 37°. Cette levure pousse facilement sur tous les milieux employés en mycologie. Sur le moût liquide, la levure ne forme pas de voile, après 48 heures apparaît un anneau blanc. Au fond des tubes elle forme un dépôt; le liquide reste clair et elle produit un dégagement gazeux. Sur le moût gélosé, milieu de Sabouraud, ou carotte, la culture est blanche, humide, crèmeuse.

Elle ne liquéfie pas la gélatine, elle pousse en profondeur en produisant du gaz.

La méthode des petites fermentations de Linder a montré qu'elle fait fermenter le glucose et le galactose.

Le sérum coagulé n'est pas modifié. Elle ne fait pas virer la gélose lactosée tournesolée.

La colonie géante est blanche, humide, le centre surélevé. La sporulation n'est obtenue ni sur carotte, ni sur le milieu de Gorodkowa, ni sur le bloc de plâtre. Il s'agit là d'une levure du genre *Cryptococcus*.

Cette levure est peu pathogène pour le cobaye. L'animal meurt si on lui en injecte de grandes quantités; 2 à 3 cc. intrapéritonéale d'une émulsion d'un tube de culture dans 10 cc. de sérum physiologique. Les animaux meurent si on pratique une deuxième injection, même à petite dose; c'est là un phénomène de sensibilisation bien

connu, qui se produit avec les champignons. On a isolé cette levure du cœur de l'animal et de sa vessie et on a obtenu de nouvelles cultures identiques aux premières.

Enfin la réaction de déviation du complément, pratiquée avec le sérum de la malade chez laquelle on a isolé cette levure, ainsi que les intradermo-réactions pratiquées par la suite ont été positives.

Dépuis d'autres souches ont été utilisées et ont donné des résultats sensiblement identiques.

b) *Préparation de la levurine.*

Après avoir isolé soigneusement le parasite et s'être assuré que sa culture est absolument pure, on commence largement des ballons de bouillon maltosé qu'on laisse deux à trois mois à la température du laboratoire.

Au bout de ce temps, le tout est intimement mélangé et agité longuement avec des perles de verre.

Le produit est d'abord filtré sur papier ordinaire puis sur bougie Chamberland L. 2. On tyndallise trois fois entre 65° et 90°, puis après vérification de la stérilité qui doit être absolue, on met la levurine ainsi obtenue dans des ampoules scellées à la lampe qu'on ouvre au moment de l'emploi.

Ce produit est constitué par un mélange d'endotoxine obtenue par agitation et écrasement des corps parasitaires et d'exotoxine contenue dans le bouillon de culture âgé de 2 à 3 mois.

SUJETS	I. R. ANTÉRIEURE	LEVURINE TÉMOIN 3 GOUTTES =	RÉSUL- TATS	LEVURINE NOUVELLE A TITRER 1 A 3 GOUTTES =	RÉSUL- TATS
Finb. 49	+	+	+	Grosse réac. infl. s'atténue le 5 j. Repr. le 8 j. Parakératose. Durée 25 j.	+
Gen. 29	+	+	+	Grosse réac. infl. Œdème. Réacti- vation des I. R. précédentes. Mx. 5 jours. Durée 20 jours	+
Faf. 10	+	+	—	Grosse réac. infl. Placard induré et doul. S'éteint le 4 j. Desq. Dur. 6 j.	—
Kin 18	+	+	+ faible	Placard éryt. squ. Durée 10 à 12 jours. Réaction focale	+ faible
Gu. 24	+	+	+ faible	Grosse réac. infl. chaude et doul. 8 j. suivie d'un plac. parakératosique 8 j. Petit nodule infl. 5 à 6 jours	+ faible
Mul. 35	+		—		—
Laf. 49	—		—	Plac. éryt. squ. ch. et doul. Dur. 6 j.	—
Dr. 27	—		—	Large placard éryt. Durée 8 jours	—
Ch. 37	—		—	Eryt. localisé 5 jours	—
Leg. 39.	non faite		—	Gros placard éryt. 7 jours	—
Rh. 52	non faite		—	Petit placard identique. Durée 8 j.	—

c) *Titrage.*

Il est indispensable avant d'utiliser une levurine de procéder à des essais de cette toxine afin de s'assurer de sa valeur réactionnelle. On recherche d'abord si elle ne contient pas des germes vivants en l'ensemencant sur différents milieux. Puis on l'injecte au cobaye, afin de l'étudier comparativement avec d'autres levurines connues. On compare également les réactions chez quelques malades dont le diagnostic est en cours et chez des témoins pour avoir la certitude qu'elle ne donne pas de réaction lorsque les sujets sont indemnes de toute lésion.

Naturellement toutes ces manipulations doivent être exécutées avec de grandes précautions d'asepsie, car la moindre infection modifierait les résultats.

Les effets produits sont extrêmement variables dans leur intensité en ce qui concerne la réaction spécifique, mais surtout en ce qui concerne la réaction inflammatoire. Cette dernière est parfois si importante qu'elle peut masquer la première et troubler la réaction, comme nous le verrons plus loin.

Voici, à titre d'exemple, les essais pratiqués avec une levurine nouvellement fabriquée et cultivée sous vaseline à l'abri de l'air.

On peut voir par le tableau ci-contre que la levurine à expérimenter donne des résultats aussi satisfaisants que la précédente, mais elle provoque de très fortes réactions inflammatoires qui obligent à ne l'employer que très prudemment.

Une goutte de la nouvelle levurine donne une réaction inflammatoire d'intensité égale et de durée double de

celle qui est provoquée par l'injection de quatre gouttes de l'ancienne levurine.

On peut atténuer ces poussées inflammatoires tout en conservant la réaction spécifique en diluant convenablement la levurine.

Mais là encore il est nécessaire d'établir un taux de dilution pour chaque nouvelle toxine si on veut avoir des résultats toujours constants.

d) *Lieu d'injection.*

L'injection peut se faire en n'importe quel point des téguments, à la face antérieure ou externe des cuisses, des bras, ou dans la région deltoïdienne.

Il est préférable, lorsqu'on pratique plusieurs intradermo-réactions, de ne pas les faire dans la même région, car les résultats en sont un peu troublés, les foyers se réactivant mutuellement. Le mieux, si on emploie des antigènes différents, est de pratiquer les injections à quelques jours de distance, en des points éloignés.

Enfin lorsqu'on a pratiqué plusieurs injections en une même région, on constate que la réaction est de moins en moins intense et finit même par disparaître, alors qu'au contraire elle se produit encore si on fait l'injection en un point éloigné de cette région.

Dans notre pratique, afin d'éviter les erreurs, nous avons pris l'habitude de toujours faire l'injection intradermique à la levurine, au bras gauche, réservant le bras droit pour la trichophytine, l'avant-bras droit pour l'antivirus streptococcique et les autres régions : avant-

bras gauche, région deltoïdienne, pour des antigènes divers, suivant les besoins.

e) *Mode d'injection et doses.*

Différentes voies ont été expérimentées pour les injections de levurine, mais une seule a été retenue en raison de ses nombreux avantages : c'est l'*intradermo-réaction* qui là, comme presque toujours, s'est montrée supérieure aux autres méthodes.

La cuti-réaction, suivant la technique de Von Pirquet, n'a donné aucun résultat satisfaisant et a été rapidement abandonnée.

L'injection sous-cutanée qu'on pourrait encore appeler la sous-cutiréaction, ne donne pas de réaction locale, mais bien une réaction régionale et quelquefois générale. La toxine diffuse dans le tissu cellulaire sous-cutané provoquant une simple rougeur diffuse.

Cette réaction n'est pas spécifique et n'a aucune valeur diagnostique, c'est plutôt un accident de l'intradermo-réaction lorsque, par suite d'une mauvaise technique, on injecte un peu de liquide dans le tissu sous-cutané.

L'*injection intraveineuse* ne saurait constituer un moyen de diagnostic pratique, et bien qu'elle permette de mettre en évidence la sensibilisation du sujet, il ne faut l'employer qu'avec beaucoup de circonspection en raison du choc humoral violent qu'elle peut provoquer chez des malades sensibilisés aux levures ainsi que l'ont montré MM. Ravaut et Didier Hesse.

L'*intradermo-réaction*, outre sa grande sensibilité, précise exactement la quantité de levurine employée et

n'offre aucun des inconvénients des techniques précédentes.

L'intradermo-réaction est pratiquée suivant la méthode proposée par Mantoux pour la tuberculine.

On se sert d'une seringue en cristal graduée en gouttes de $1/20$ de cc., dite seringue à tuberculine, et d'une bonne aiguille fine de $5/10$ de diamètre, à biseau court.

La peau étant bien maintenue entre les doigts, pour éviter qu'elle ne fuie devant l'aiguille et que celle-ci, mal dirigée, passe sous le derme, on tourne le biseau de l'aiguille vers l'extérieur et on enfonce presque parallèlement à la peau. On doit voir l'aiguille par transparence sous l'épiderme, le biseau est enfoncé à 1 ou 2 millimètres environ de la portion cylindrique. On injecte alors une ou plusieurs divisions de la seringue qui correspondent chacune à $1/20$ de cc. de levurine. Au moment où le liquide pénètre, le malade accuse toujours une légère douleur et il se forme une petite boule d'œdème blanche, qui prouve que l'injection est bien réussie. Un cercle tracé au crayon dermatographique permet de repérer le lieu d'injection; aucun pansement n'est nécessaire.

Les doses à employer sont variables; dans la plupart des cas 2 à 5 divisions suffisent pour avoir une belle réaction qui permette de poser un diagnostic. Mais si, comme nous avons eu l'occasion de le constater, la levurine employée provoque de très fortes réactions, une seule division peut suffire. On peut même, dans ce cas, tourner la difficulté et diluer la levurine, ainsi que nous l'indiquons plus haut, avec du sérum physiologique.

Les grandes quantités, 8, 10 divisions et plus, n'offrent pas de gros inconvénient si le sujet ne réagit pas fortement, mais cependant le traumatisme local est plus important, le liquide risque de diffuser davantage et de troubler la réaction.

CHAPITRE III

La Lecture de la Réaction Marche d'une Réaction Type

I. Description clinique

a) *Réaction locale.*

Il est sans doute un peu osé de décrire une réaction type, car nombreux sont les facteurs qui interviennent pour la modifier. Cette réaction varie avec la souche employée, probablement suivant le nombre de passage sur les milieux nutritifs et suivant la richesse de ceux-ci, avec le mode de préparation, avec la dose et la technique employée et avec l'état plus ou moins allergique du sujet.

Toutefois, ces réactions conservent malgré tout des signes communs, elles ont une évolution absolument identique pour qui sait y regarder de près et c'est seulement leur intensité qui varie en plus ou en moins. Or comme cette intensité s'étend sur une vaste échelle sans aucune transition, on risque de se trouver embarrassé pour interpréter les cas limites. D'où la nécessité, pour

bien en comprendre le sens, de schématiser et de décrire une forme moyenne.

On peut, pour la commodité de la description, distinguer schématiquement trois phases successives.

Dans la première phase, de la troisième à la septième heure après l'injection, il se forme autour de la piqûre un petit halo érythémateux qui va en augmentant et en s'élargissant pour atteindre le lendemain la largeur d'une pièce de 2 francs. Cette réaction est à son maximum le lendemain soir, c'est-à-dire entre la vingt-quatrième et la trente-sixième heure. A ce moment, on peut observer un large placard circulaire ou ovalaire rouge, légèrement induré, chaud et douloureux, disparaissant à la vitro-pression. Les bords sont réguliers et nettement limités. Cette réaction dure deux à trois jours, puis s'éteint progressivement.

Entre le sixième et le huitième jour, tout a disparu.

Cette réaction s'observe chez presque tous les sujets, elle fait rarement défaut, mais ne doit pas être prise pour une réaction spécifique. Il s'agit là d'une réaction banale inflammatoire et de courte durée. C'est-à-dire d'une fausse réaction qu'il faut bien connaître afin de ne pas en tenir compte.

Cette phase inflammatoire qui, nous le répétons, est inconstante, peut être réduite au minimum, ne se manifester que par la formation d'un petit nodule inflammatoire ou d'un halo érythémateux ne dépassant pas le diamètre d'une pièce de 0,50. Mais souvent la réaction est intense et forme un placard érythémateux s'étendant sur trois et quatre travers de doigt.

La deuxième phase est extrêmement courte et peut même passer inaperçue lorsque la réaction inflammatoire est importante. C'est une phase de latence, d'incubation, pendant laquelle il ne se passe rien en surface. La réaction inflammatoire n'est pas encore éteinte et la réaction spécifique n'est pas encore décelable. C'est un feu qui couve à l'abri de l'air et qui va se révéler brusquement pour mettre en évidence la réaction spécifique positive. Cette réaction spécifique constitue la troisième phase.

Elle commence le plus souvent dès le troisième ou quatrième jour, c'est-à-dire avant que la réaction inflammatoire soit complètement éteinte. Elle peut, dans certains cas, être retardée et ne se produire qu'au huitième jour (Obs. Br. n° 11) et même au treizième jour (Obs. Fa. n° 12).

Le placard érythémateux en voie d'extinction s'arrête de décroître, ou même semble se réactiver, il prend une teinte rouge, rouge brun, sa surface est légèrement surélevée ou granitée, mais il n'y a plus d'infiltration comme dans la réaction inflammatoire du début.

L'ensemble est parakératosique, à marche centrifuge. Il n'est plus douloureux, mais devient prurigineux. La limite est formée par un bourrelet périphérique de type eczématisé. Ce bourrelet, en s'étalant, déborde largement la surface érythémateuse primitive qui s'efface de plus en plus pour faire place à une surface pigmentée à contours irrégulièrement arrondis.

Toute trace de la réaction disparaît en six à sept semaines, mais on a vu des cas où la réaction durait plus longtemps et était encore visible deux mois après l'in-

tradermo-réaction (Obs. Me A., Réunion Derm. de Lyon, 1929; Obs. Faf. n° 10).

En résumé, pour affirmer qu'une réaction est positive, il est indispensable soit d'observer ces trois phases si caractéristiques de la réaction, soit une réaction encore en activité, à marche progressive et extensive au dixième, douzième ou quinzième jour, alors que la réaction inflammatoire a toutes les chances sinon d'être complètement éteinte, du moins d'être en voie de régression.

La réaction spécifique est beaucoup plus une question de temps qu'une question d'intensité. La longue durée de la réaction doit seule être prise en considération si on veut éviter les erreurs et ne pas voir partout des réactions positives.

Si la réaction est négative, on n'observe pas, bien entendu, cette troisième phase. La réaction inflammatoire peut ne pas être entièrement disparue au cinquième ou sixième jour, mais elle est tout au moins en voie de décroissance. Or c'est à cette période critique qu'il faut revoir le malade afin de surveiller l'évolution de la réaction et de dépister la moindre reprise du foyer réactionnel.

b) Réaction focale.

Dans les 18 à 24 heures qui suivent l'injection, on voit les foyers situés à distance : intertrigos, dermo épidermites, ulcères, etc..., rougir et s'œdématiser. Parfois, les lésions cicatrisées se réveillent et une légère sérosité apparaît. En même temps les malades accusent une sensation de tension, des crampes ou des douleurs dans le

membre atteint. Ces phénomènes durent 48 heures, trois jours au plus, et tout rentre dans l'ordre.

c) *Réaction générale.*

Les réactions générales sont absolument exceptionnelles. C'est à peine, lors des fortes réactions, si le malade se plaint d'un peu de lassitude ou de céphalée. La température n'est guère influencée. Par contre, la levurine semble exercer une certaine action sur l'innervation vasomotrice. Il se produit une vaso-dilatation périphérique dont la réaction inflammatoire locale et focale ne sont que les manifestations. Consécutivement on peut noter un léger abaissement de la tension artérielle portant surtout sur la maxima et une modification de l'indice oscilométrique.

L'injection intraveineuse de levurine qui semble sans effet sur un organisme sain peut provoquer chez les sujets sensibilisés un « choc humoral » violent, ainsi que MM. Ravaud et Didier Hesse ont pu le montrer chez un malade atteint d'intertrigo à levures et dont voici l'observation :

Le 3 mars 1930, à 10 heures, on pratique une injection intraveineuse de huit gouttes de levurine, le malade étant dans son lit. Cinq minutes environ après l'injection, il se plaint d'une bouffée de chaleur qui lui monte à la tête et d'une céphalée assez vive : il n'y voit plus clair, crie qu'il va s'évanouir, qu'il va mourir. Son agitation est grande, il passe ses mains sur son visage, frotte ses yeux avec angoisse. A ce moment, son faciès est rouge, vultueux, ses yeux congestionnés. Au bout de deux à trois minutes, il se calme, déclare que « la vue revient », que « la tête désenfle », mais, presque en même

temps, apparaît une douleur lombaire, impression pénible de « ceinture trop serrée autour des reins » dit le malade, « comme si, d'un seul coup, le mal de tête était descendu dans les reins ».

Cette rachialgie, maxima d'emblée quant à son intensité, diminue peu à peu et disparaît totalement en une dizaine de minutes.

Le malade se sent parfaitement bien et déjeune un quart d'heure après la fin de ces accidents, qui ont duré en tout 15 minutes environ.

Il n'y eut aucune poussée fébrile dans la journée qui suivit.

Les lésions locales n'ont semblé que faiblement influencées ; les aisselles, les aines paraissent un peu plus rouges qu'avant l'injection.

La thérapeutique d'urgence nécessitée par ce tableau véritablement dramatique empêcha de pratiquer les recherches biologiques habituellement recherchées dans les chocs.

d) Apparition des levurides

Depuis longtemps les dermatologistes avaient été frappés de la coexistence fréquente des éruptions parakératologiques avec des intertrigos des plis articulaires. Bazin les avait déjà signalés et Brocq y avait insisté bien souvent. En janvier 1916, ce dernier faisait un rapprochement entre les deux, mais il n'osait pas encore rattacher les dermo-épidermites aux streptococcies de Sabouraud.

Par la suite, Brocq et Desaux attribuèrent aux lésions purulentes et exulcéreuses une origine streptococcique, mais ils ne prirent pas position quant aux formes eczématiformes et érythémato-squameuses, pensant seulement qu'elles n'étaient pas microbiennes.

Ces éruptions, contemporaines des dermo épidermites, se manifestent de la façon suivante :

On voit apparaître en des lieux parfois éloignés de la lésion initiale, symétriquement le plus souvent, des placards ou des nappes érythémato-squameuses. Ces lésions siègent en n'importe quel point du corps : tronc, membres, mais on les observe fréquemment aux bras, à la partie supérieure du thorax et quelquefois à la face. Ces dermatoses ressemblent un peu à l'eczéma, mais elles sont plus sèches, ne suppurent jamais; enfin elles n'ont pas l'évolution de l'eczéma ordinaire et restent tout le temps avec la même aspect morphologique. Cette morphologie est d'ailleurs variable et, suivant les cas, on trouve tous les intermédiaires entre l'eczéma, le pityriasis et certains psoriasis.

Le plus souvent, l'éruption qui nous occupe est formée de papules légèrement érythémateuses avec desquamation furfuracée, de papulo-vésicules, ou bien elle peut encore se présenter sous forme d'éruption miliaire. Comme nous le verrons par la suite, ces lésions guérissent sans traitement local et disparaissent avec la lésion primitive qui leur a donné naissance.

Mais un fait est à noter : alors qu'on trouve dans les intertrigos mycosiques, type Dubreuilh et Joulia, de nombreuses levures et qu'on obtient parfois des cultures pures, dès la première fois, lesensemencements pratiqués avec les lésions parakératosiques restent toujours stériles. Par ailleurs les poussées de parakératose coïncident toujours avec les poussées des lésions intertrigineuses.

De là à dire qu'il existe un rapport de cause à effet entre la lésion primitive à levures et l'éruption parakéra-

tosique, il n'y avait qu'un pas; ce pas, M. Ravaut l'a franchi et a prouvé ce qu'il avançait par une série d'observations fort concluantes : « *En présence de lésions si différentes d'aspect, de la constatation de levures en grande abondance dans les unes, de leur absence constante dans les autres, de l'évolution en deux temps de ces deux sortes de manifestations, nous avons pensé que par analogie avec les tuberculides, les trichophytides, les favides, etc..., nous nous trouvions en présence de lésions primaires à levures et de lésions secondaires que l'on pouvait considérer comme des levurides* » (1). Cependant l'apparition des levurides n'est pas constante au cours des lésions mycosiques. Leur présence suppose l'existence d'une sensibilité particulière du sujet, autrement dit d'un état d'allergie vis-à-vis de l'antigène introduit dans l'organisme. Or, par l'injection d'une petite quantité de levurine, on arrive à provoquer chez certains sujets cet état d'allergie et à produire artificiellement des éruptions de parakératose.

Nous ne saurions mieux faire que de reproduire ici la très belle observation présentée par M. Ravaut à la Société dermatologique de Lyon le 27 janvier 1929. Cette observation se passe de commentaire.

Mme A..., âgée de 42 ans, concierge, vient nous consulter à l'hôpital Saint-Louis en octobre 1928, pour des lésions intertrigineuses ayant débuté quatorze mois auparavant.

En novembre 1927 elle consulte une première fois à l'hôpital Saint-Antoine pour de l'intertrigo datant déjà de plusieurs

(1) MM Ravaut et Rabeau. — Parakeratoses psoriasiformes sèches et levurides. (*Presse médicale*, 14 novembre 1928, page 1443).

mois, on lui dit qu'elle a de l'eczéma et on la traite par des badigeonnages de nitrate d'argent sans résultat ; elle y retourne une seconde fois et on lui prescrit du baume Baissade. Les lésions s'atténuent, mais persistent et lorsqu'elle vient nous consulter, nous constatons au niveau des aisselles des aines, des plis sous-mammaires, des lésions typiques d'intertrigo, améliorées dans les régions centrales, mais surtout actives à leur périphérie ; il existe en outre sur les flancs, les fesses, des placards papulo-vésiculeux rappelant l'eczéma.

Nous pensons à l'origine mycosique de ces manifestations, mais toutes les cultures restent négatives et les examens sur lames sont incertains ; nous attribuons cet échec à l'ancienneté des lésions et à leur atténuation par les divers traitements institués. Des applications locales de solution d'iode salicylique dans l'alcool-éther, l'absorption par voie buccale de solution iodo-iodurée déterminent une amélioration rapide...

Devant l'échec des cultures et des examens sur lames et pour confirmer notre diagnostic d'intertrigo mycosique très probablement à levures, nous recourons à diverses épreuves biologiques.

Tout d'abord des intradermo-réactions à la trichophytine restent négatives. Au contraire, des injections pratiquées avec une levurine, extrait d'un *saccharomyces* et sur la fabrication de laquelle nous reviendrons plus tard, nous donnent des résultats inattendus.

Le 16 octobre 1928 nous injectons dans le derme du bras droit, trois gouttes de notre levurine ; les trois jours suivants nous voyons se développer une réaction de plus en plus étendue : d'abord inflammatoire ; elle atteint, en huit jours, les dimensions de la paume de la main ; treize jours après, elle prend l'aspect d'un placard de parakératose ; il ne cesse de s'agrandir, se cicatrisant et se pigmentant au centre, alors qu'à la périphérie les lésions s'étendent en tache d'huile par un large bourrelet congestif recouvert d'éléments parakeratosiques et eczématisés. Un mois encore après l'injection, la lé-

sion occupe tout le bras depuis le deltoïde jusqu'au pli du coude. En même temps qu'évolue cette réaction à la levurine, les lésions des aines, des flancs, qui avaient presque disparu, présentent tout à coup, à partir du 5 novembre, à leur périphérie, une réactivation des lésions formées d'éléments parakératosiques et eczématisques, rappelant les lésions de bordure de la réaction à la levurine. Des cultures nombreuses sont pratiquées au niveau de toutes les lésions et seules celles du flanc donnent lieu à une culture de levures du genre *Cryptococcus*. Le traitement local et général précédemment institué est repris et tout rentre dans l'ordre aussi bien au niveau des réactions provoquées par la levurine que des lésions réveillées par cette injection. Au bout de deux mois, comme trace de la réaction à la levurine, il ne reste qu'un grand placard pigmenté occupant presque tout le bras ; il est bordé de quelques vésicules eczématisques comparables à celles qui limitent les lésions primitives.

Pour contrôler ces résultats, nous répétons sur l'autre bras la même expérience. Le 14 décembre 1928, nous pratiquons une première injection intradermique d'une goutte de notre levurine et quatre jours après nous faisons, quelques centimètres au-dessus une seconde injection de trois gouttes de levurine. Toutes deux sont suivies des mêmes réactions que la première fois et sur la série des photographies pratiquées de cinq en cinq jours, l'on peut suivre l'évolution des lésions sous forme de grands placards parakératosiques qui, en trois semaines, envahissent presque tout le bras.

Ils évoluent comme la première fois en tache d'huile, la région centrale perd ses squames, cicatrise, se pigmente et la lésion s'étend par un bourrelet périphérique à type eczémateux. Comme la première fois, apparaissent spontanément sur le flanc et la fesse gauche des placards de lésions eczématisques qui s'éteignent peu à peu en même temps que la lésion provoquée par la levurine.

Dans la suite toutes ces lésions, soit primitives, soit provo-

quées, s'effacèrent sous l'influence du traitement. Actuellement (4 février 1929) il ne reste plus que de grandes taches pigmentées absolument semblables, qu'il s'agisse des lésions primitives d'intertrigo ou de celles qui sont apparues à la suite des injections de levurine, l'état général est excellent. Ce qui nous paraît le plus intéressant c'est qu'avec la guérison des lésions cutanées, l'état allergique a diminué. En effet, le 16 janvier 1929, nous avons fait à cette malade deux injections intradermiques de levurine d'origine différente avec des doses variées à la face externe du bras droit et la réaction a été moins violente. Nous pouvions penser qu'il s'agissait là d'immunité locale, cette région ayant déjà été le siège de réactions parakératosiques. Le 22 janvier de nouveau, sur la face externe de la cuisse gauche, dans une région de peau qui fut toujours saine, deux injections de levurine de souches différentes et à doses élevées ont été faites et nous n'avons constaté qu'un érythème léger et frugace.

Par contre, le 29 janvier, nous avons fait l'intradermo-reaction, l'une avec une solution de novarsénobenzol, l'autre avec une tuberculine au 1/1000 et nous avons eu des réactions très nettes et persistantes.

II. Histopathologie des Intradermo Réactions à la Levurine.

L'étude histologique des réactions locales provoquées par l'injection intradermique de levurine a été faite par MM. Ravaut et Civate (1). Afin d'avoir des résultats sûrs, ils ont biopsié un certain nombre d'intradermo-réactions à des phases différentes de leur évolution : les unes au stade d'infiltration rouge datant de deux à six jours; les autres de huit à dix jours, transformées déjà en taches érythémato squameuses; d'autres, enfin, âgées de plusieurs semaines et absolument semblables pour l'œil, à l'eczématide primitive.

Et voici quels ont été les résultats obtenus :

La plaque infiltrée de l'intradermo-réaction débutante comporte des altérations dermiques et des altérations épidermiques. Les premières sont toujours très importantes. Elles consistent en œdème et en infiltrats cellulaires. L'œdème est assez variable; parfois assez peu sensible, d'autres fois aussi intense que dans la dermatite de Dühring. L'infiltrat cellulaire, au contraire, est toujours considérable les premiers jours; le derme tout entier, de haut en bas et jusque dans l'hypoderme, est criblé de poïnucléaires qui semblent émaner d'infiltrats périvas-

(1) MM. Ravaut et Civate — *Bulletin de la Société de Dermathologie et Syphiligraphie*. Mars 1930, p. 389.

culaires très denses, engainant les vaisseaux communicants. Ce sont des neutrophiles; il y a cependant çà et là un éosinophile. Quelques-uns de ces polynucléaires s'émiettent et presque tous ont disparu vers le quatrième jour. Bientôt on ne voit plus guère entre les faisceaux du chorion que de gros fibroblastes œdémateux; les infiltrats périvasculaires sont désormais constitués de cellules monocyclées de tailles variées, parmi lesquelles de nombreux mastocytes.

Au-dessus du derme ainsi enflammé, l'épiderme présente toute une gamme de lésions : grandes vésicules pareilles à celles de l'eczéma et croûtes séreuses, si la réaction est intense; vésicules minuscules, spongieuse et squames, croûtes comme dans l'eczématide, si la réaction est moins vive. Dans les deux cas, de l'hyperacanthose.

Dans la tache de parakératose qui se substitue à la plaque érythmateuse et infiltrée du début, rien n'est changé sous le microscope. Ce sont encore les altérations épidermiques, toujours modérées. Quant aux altérations dermiques, elles restent de même type à partir du cinquième ou sixième jour. Seulement elle s'atténuent à mesure que la lésion vieillit et se réduisent peu à peu à un mince infiltrat localisé au corps papillaire.

A ce moment-là, c'est-à-dire après disparition des réactions épidermiques intenses du début et l'effacement progressif de ce qui a constitué l'infiltration sous-jacente de la plaque initiale, cette levuride provoquée donne l'image histologique de l'eczématide banale.

On sait que cette dernière se ramène schématiquement à un infiltrat léger du corps papillaire et à des foyers

discrets de spongiose qui commandent de la paraké-
tose. L'un de nous a montré que cet infiltrat dermique
et l'exocytose combinées à la spongiose sont formés sur-
tout de mononucléaires, enfin que la spongiose est pré-
cédée et en quelque sorte amorcée par une minuscule
cavité creusée dans les couches supérieures du corps mu-
queux et bourrée de grands mononucléaires.

Or, précisément dans la levuride provoquée, qu'il
s'agisse de lésion récente ou de lésion ancienne, il n'en
va pas autrement. La cavité primordiale et les foyers de
spongiose ont des dimensions plus ou moins considéra-
bles suivant l'intensité du processus; mais chaque foyer
de spongiose récente porte à son pôle supérieur une
amorce de vésicule; et çà et là on voit une vésicule pri-
mordiale isolée de tout foyer de spongiose.

Lorsque l'infiltrat sous-jacent est réduit à quelques
traînées périvasculaires dans le corps papillaire, l'iden-
tité avec l'eczématide banalé est donc absolue.

Il n'est pas besoin de dire que cette levuride provo-
quée est absolument identique aussi à la lésion primitive
(qui est pour nous une levuride spontanée), puisque
celle-ci n'est autre chose qu'une eczématide banale chez
un sujet réagissant à la levurine.

Ces lésions histologiques ont été examinées par
M. Darier, qui leur trouve la structure de l'eczéma et
qu'il décrit en ces termes : « Les lésions histologiques
de ces levurides stériles constatées par Civatte et par moi
étaient nettement celles d'une eczématide. Ainsi
P. Ravaut a non seulement constaté l'action pathogène

et le pouvoir allergisant de ces levures, mais il a pu, avec un extrait inanimé, à savoir la toxine correspondante, produire expérimentalement des levurides de forme eczématide, incontestables et stériles » (1).

(1) Darier. rapport au congrès de Copenhague, année 1930, page 27, du volume des rapports.

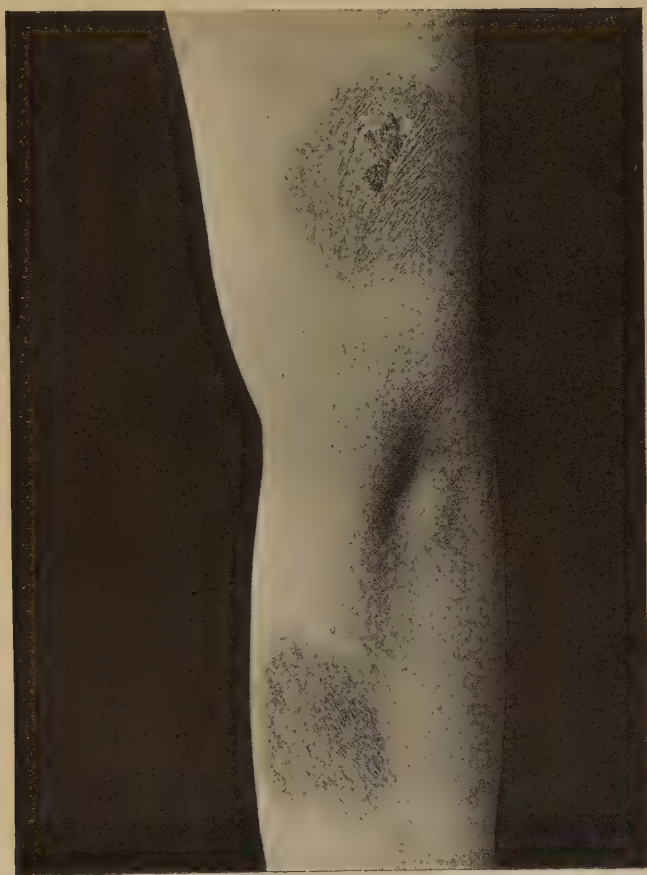
CHAPITRE IV

Les Faits Objectifs **Recherches de Contrôle. — Statistiques**

Nous nous sommes efforcés en poursuivant cette étude dans le laboratoire de M. Ravaut d'éliminer toutes les causes d'erreur susceptibles de venir troubler les résultats. Pour tous nos malades, nous avons fait des recherches bactériologiques et biologiques, afin de constituer dans chaque cas un dossier de contrôle.

Chaque fois que la chose était possible et dans tous les cas où la clinique nous faisait soupçonner une lésion mycosique; nous avons pratiqué des examens directs sur lame, des squames, des sérosités et nous avons fait des cultures sur différents milieux.

Pour l'examen direct sur lame, nous employons de préférence la méthode de Sabouraud qui déforme moins les produits à examiner que l'éclaircissement à la potasse chauffée. Les squames sont d'abord dégraissées dans l'alcool-éther, puis chauffées sur lame jusqu'à l'ébullition pendant 2 à 3 minutes avec de l'acide acétique.



Cliché Schaller (Hôp. St-Louis).

FIG. 1. — (Obs N° 65). Intradermoréaction à la levurine au 10^e jour. En haut, au bras, 2 gouttes de levurine pure ; en bas, à l'avant-bras, 2 gouttes d'une dilution de la même levurine dans du sérum physiologique au 1/3.



Cliché Schaller (Hôp. St-Louis).

FIG. 2. — La même réaction (Levurine pure) au 21^e jour.



Cliché Schaller (Hôp. St-Louis).

FIG. 3. — (Obs. N° 71). Intradermoréaction au 20^e jour dans un cas d'eczéma rétro-auriculaire à levures.

En bas, à l'avant-bras, placard ancien de parakératose survenu spontanément 3 mois après le début de l'affection.

En haut, face antéro-externe du bras, placard identique au niveau de l'intradermoréaction à la levurine. Les 2 lésions ont tendance à se fusionner. L'injection de levurine a provoqué l'apparition de levurides sur le tronc et au niveau des fesses.

Les cultures pratiquées au niveau de l'oreille ont montré du streptocoque en abondance et des levures ; les tubesensemencés avec les squames des lésions parakeratosiques sont restés stériles.

Après lavage à l'eau distillée on colore par le bleu de Sahli.

Lorsque le malade a déjà mis des pomades ou de la poudre de Talc, il est nécessaire de le laisser sans traitement pendant quelques jours en se contentant des soins élémentaires d'hygiène par nettoyage à sec ou à l'eau bouillie. Inversement, si la lésion est infectée, si elle suppure, il faut aller faire le prélèvement le plus loin possible dans l'intérieur des tissus, après avoir désinfecté par des moyens appropriés la lésion en question. On diminue ainsi, sans d'ailleurs les supprimer complètement, le nombre des germes banaux qui fourmillent sur la peau.

On a fait systématiquement des ensemencements sur gelose Sabouraud glucosée et des cultures en pipette pour la recherche du streptocoque. Par ailleurs, des ensemencements sur différents milieux sont faits chaque fois que cela présente un intérêt quelconque.

L'isolement des levures qui nous intéresse plus spécialement est obtenu par quelques repiquages en milieu acide. Ce procédé, qui ne donne pas évidemment la même sécurité que la méthode des dilutions de Koch et Hansen ou de la chambre humide de Böttcher est cependant suffisant la plupart du temps pour les besoins cliniques.

Les différentes espèces de levures trouvées chez nos malades présentent sur milieu de Sabouraud des caractères sensiblement identiques; ce sont des colonies blanches, crémeuses, d'abord petites et arrondies comme un grain de mil qui s'agrandissent et s'étalent rapidement. Au bout d'un certain temps, deux semaines environ, la colonie cesse de s'accroître et en vieillissant prend une teinte jaune verdâtre. Assez souvent, nous avons trouvé

des levures présentant des pigments roses ou rouges et ayant par ailleurs les mêmes caractères morphologiques que les colonies blanches.

Dans un certain nombre de cas, les résultats obtenus ont été confirmés par la réaction de déviation du complément.

On s'est servi pour cette opération d'un antigène préparé en partant de la même souche de levure citée plus haut.

Le procédé de fabrication est celui employé par Besredka pour l'obtention des endotoxines et par Rivalier et Reilly pour la préparation de la streptobaciline brute.

On obtient ainsi un antigène aqueux, liquide opalescent conservé à la glacière.

Après titrage de l'antigène, on le dilue au moment de l'emploi dans la proportion de 1 pour 0,5 d'eau physiologique, puis on procède comme pour toutes les réactions de déviation du complément.

Bien que cet antigène aqueux donne d'excellents résultats et qu'injecté dans la peau, il n'ait jamais provoqué de réaction inflammatoire, on a cherché à obtenir des antigènes alcooliques. L'antigène alcoolique au 1/10 préparé et employé couramment par MM. Rabeau et Longhin dans le laboratoire de M. Ravaut, donne des réactions un peu moins nettes que l'antigène aqueux : par contre, l'antigène méthylique fabriqué avec des levures desséchées à raison de 1 gr. pour 10 grs. d'alcool méthylique, employé en dilution au 1/4 donne des résultats meilleurs.

Il faut se rappeler pour les antigènes alcooliques que la sensibilité de la réaction est d'autant plus grande qu'il y a plus de temps que l'antigène est préparé, ce qui né-

cessite une dilution plus forte pour éviter les causes d'erreur.

Quant à l'agglutination, on y a renoncé rapidement en raison des résultats erronés qu'elle donne. En effet, les levures s'agglutinent constamment dans une émulsion, même sans qu'on ajoute de sérum spécifique.

Chez presque tous nos malades, en même temps que nous pratiquions une intradermo-réaction à la levurine, nous avons fait tant dans un but de contrôle que dans un but diagnostique, une injection de trichophytine et d'antivirus streptococcique. Nous avons utilisé, ainsi que nous l'avons déjà signalé en parlant du titrage de la levurine, différentes toxines provenant de souches différentes et préparées suivant des techniques diverses.

Ces intradermo-réactions ont porté sur des sujets aux lésions les plus variées, dont la diversité même et les résultats biologiques concordants avec la clinique, nous sont la meilleure garantie de nos observations.

*
**

Nos recherches concernant les réactions à la levurine ont porté sur 80 cas et voici les résultats obtenus.

Nous avons distingué suivant l'intensité des réactions des cas fortement positifs, positifs, faiblement positifs.

Les réactions fortement positives correspondent aux larges placards érythémato squameux atteignant la largeur d'une petite paume de main et dont l'évolution a duré plusieurs semaines.

Les réactions positives correspondent à des placards érythémateux s'étendant sur deux ou trois travers de doigt, et qui s'agrandissent encore après le 5^e ou le 6^e jour.

Enfin, les réactions faiblement positives correspondent à ces petits placards érythémato-squameux ayant bien les caractères des lésions spécifiques que nous avons décrites plus haut, mais dont l'évolution se fait en sourdine pendant plusieurs semaines sur une petite surface large comme une pièce de 2 francs sans œdème et sans douleur.

Dans aucun cas nous n'avons tenu compte des réactions inflammatoires, parfois fort importantes, qui ont pu se produire dans les 24 heures qui suivent l'injection, et qui commencent à s'éteindre dès le 3^e ou 4^e jour. Nous les considérons toutes comme de fausses réactions.

I) MALADES AYANT DES LÉSIONS A LEVURES CONSTATÉES SOIT
A L'EXAMEN DIRECT, SOIT PAR DES CULTURES

a) *Intradermo réactions positives*

N ^o	DIAGNOSTIC	I. R.	TRICHO-	STREPTO-
		LEVURINE	PHYTINE	COQUE
3	Intertrigo et parakératose.	+++	0	0
4	— —	+++	0	0
10	Echtyma.	+++	0	0
11	Ulcère de jambe et onychose.	++	0	0
18	Dermite parakératosique de la jambe droite.	++	0	0
20	Onychomycose.	+	+++	0
22	Psoriasis avec onychose.	+	0	0
24	Ulcère de jambe.	+	0	non faite
29	Dermo épidermite du pied.	+++	0	0
35	Intertrigo.	+	0	0
49	—	+++	0	0
62	Dermo épidermite des pieds avec onychose.	++	0	0
63	Intertrigo.	+	0	0
70	Folliculite des bourses et ulcérations de l'anus chez un entérocolitique chronique.	++	0	0
71	Eczéma rétroauriculaire et parakératose du cou, des bras et du tronc.	+++	0	0

b) Intradermo réactions négatives

No	DIAGNOLITIC	I. R.	TRICHO-	STREPTO-
		LEVURINE	PHYTINE	COQUE
43	Dermo épidermite.	0	0	+ +
45	Dermo épidermite et dysidrose.	0	0	+ +
47	Dysidrose interdigitale.	0	0	+ + +
48	Eczéma séborrhéique et parakératose psoriasiforme du tronc.	0	0	0
50	Maladie de Paget du sein.	0	0	0
57	Fausse teigne amiantacée d'Alibert.	0	0	0
60	Ulcère de jambe.	0	0	0
61	Perlèche.	0	0	0
76	Ulcère de jambe.	0	0	0

Ainsi qu'on peut le constater par le tableau ci-contre, sur 80 cas, les cultures ont été positives 24 fois pour des malades porteurs de lésions assez variées. Il semble toutefois, que la présence de ce parasite soit la règle pour les intertrigos, les dermo-épidermites suintantes et crémeuses et un certain nombre d'onychoses ; l'exception pour les autres lésions.

Ces recherches, en effet, ont été positives :

- 5 fois dans les intertrigos;
- 5 fois dans les dermo-épidermites;
- 4 fois dans les ulcères de jambe;
- 2 fois dans les eczémas;
- 1 fois dans une onchomycose pure ;
- 1 fois dans un psoriasis avec onychose ;
- 1 fois dans un échtyma ;
- 1 fois dans une maladie de Paget du sein ;
- 1 fois dans une folliculite des bourses ;
- 1 fois dans un cas de dysidrose ;
- 1 fois dans une fausse teigne amiantacée ;
- 1 fois dans un cas de perlèche.

Sur les cinq intertrigos, tous du type Dubreuilh et Joulia, trois ont présenté des levurides spontanées qui ont disparu sans traitement, avec la lésion initiale.

Quinze fois, la réaction à la levurine a été positive et est venue confirmer le diagnostic bactériologique. Il est à noter dans un cas de dermite chronique que la découverte des levures a été bien postérieure à l'intradermo-réaction à la levurine dont la réaction est venue éclairer le mystère de cette lésion atone et rebelle à tout traitement.

Parmi les cas qui n'ont pas réagi à la levurine, on

trouve deux dermo épidermites, une dyshidrose interdigitale qui ont réagi fortement au streptocoque et que l'on peut, suivant la théorie chère à quelques-uns, considérer comme infectées secondairement par des levures saprophytes.

Une fausse teigne amiantacée d'Alibert, chez qui on trouve exclusivement une levure à pigments roses. Cette teigne a d'ailleurs résisté au traitement iodé, mais a cédé au traitement classique, acide salicylique et turbith minérale.

Un eczéma séborrhéique de la face et des oreilles avec desquamation furfuracée du cuir chevelu, sycosis de la barbe et de la moustache, et sur tout le tronc, de larges placards squameux psoriasiformes. Les cultures ont montré des germes nombreux et variés, parmi lesquels du staphylocoque en grande abondance et des levures. Malgré cela, toutes les réactions ont été négatives.

Mais ce malade, en même temps, a dans son organisme, un autre germe éminemment anergisant celui-là, le bacille de Koch. Il présente une bacilliose pulmonaire évolutive avec fièvre vespérale et poussées hemoptoïques. C'est peut-être là qu'il faut chercher l'explication de cette anergie totale.

Les autres cas sont :

Une maladie de Paget du sein, qui n'a réagi à aucun antigène, mais dont les cultures ont révélé la présence de tous les microbes saprophytes de la peau et d'un certain nombre de champignons, parmi lesquelles de nombreuses levures.

Un cas de perlèche anergique :

Sur les quatre ulcères de jambe, deux seulement ont eu une réaction positive à la levurine.

II) MALADES CHEZ LESQUELS ON N'A PU METTRE EN ÉVIDENCE DES LEVURES, SOIT PAR L'EXAMEN DIRECT SUR LAME, SOIT PAR DES CULTURES.

a) Intradermo réactions positives

N ^o	DIAGNOSTIC	I. R. LEVURINE	TRICHO- PHYTINE	STREPTO- COQUE
5	Névrodermite de la nuque.	+ + +	0	0
23	Parakératose pityriasi- forme.	+	0	0
12	Intertrigo.	Réaction atypique au 13 ^{me} j.	0	0
7	Dermo épidermite de la jambe.	Réaction douteuse	0	0
65	Sycosis de la moustache.	+ + +	0	0

b) Intradermo réactions négatives

N ^o	DIAGNOSTIC	I. R. LEVURINE	TRICHO- PHYTINE	STREPTO- COQUE
1	Eczématide figurée de Broq.	0	0	0
2	Pityriasis rosé de Gilb rt.	0	0	0
6	Intertrigo de l'aisselle parakératose rétro auriculaire.	0	0	+ + +
13	Pityriasis rosé de Gilbert.	0	0	0
14	Ulcère de jambe.	0	0	0
15	Intertrigo et eczéma rétro auriculaire	0	0	+ + +
16	Eczéma des plis à type intertrigineux.	0	0	+ +
19	Acné chéloïdienne de la nuque.	0	0	non faite
30	Acné chéloïdienne de la nuque.	0	0	0
32	Eczéma rétrcauriculaire.	0	non faite	0
33	Sycosis de la barbe.	0	+ + +	0
36	— —	0	+ + +	faible
40	— —	0	+ + +	0
44	Intertrigo de l'aisselle.	0	0	+ +
46	Placard des aines parakératose des bras et du tronc.	0	0	0
53	Placard lichenifié de la nuque.	0	0	0
54	Placard lichenifié des aines, éruption miliaire du tronc.	0	0	+ +
56	Pityriasis versicolor.	0	0	0

b) Intradermo réactions négatives (suite)

No	DIAGNOSTIC	I. R.	TRICHO-	STREPTO-
		LEVURINE	PHYTINE	COQUE
31	Ulcère de jambe.	0	0	0
58	— —	0	0	0
77	— —	0	0	0
78	— —	0	0	0
64	— —	0	0	0
79	— —	0	0	0
72	Syphilide papulo croûteuse.	0	0	0
73	Parakératose psoriasiforme.	0	0	0
59	Eczématide figurée de Brocq.	0	0	0
57	Eczéma des bras et du tronc.	0	0	+ +
74	Eczéma rétro auriculaire.	0	0	+
75	Parakératose psoriasiforme.	0	0	0

On voit figurer sur les deux tableaux ci-dessus un certain nombre d'intertrigos et d'ulcères de jambe.

Les intertrigos sont tous constitués par des dermites rouges, humides, mais non crêmeuses, un peu oedémateuses et indurées, mais non macérées et sans bord décollable. C'est dire que toutes ces lésions se rapprochent beaucoup plus des intertrigos microbiens que des épidermycoses des plis. Tous ont présenté du streptocoque en pipette et ont eu des réactions positives au stéptocoque.

Un seul a eu une réaction tardive à la levurine. Il s'agissait dans ce cas d'un syphilitique à Wassermann irréductible.

Lorsque les ulcères de jambe (nous employons à dessein ce terme général qui ne préjuge pas de leur étiologie) ne s'accompagnent pas d'onychomycose, il est assez rare qu'on trouve des levûres dans leurs cultures et l'intradermo-réaction à la levurine reste négative.

Malgré cela, les réactions positives sont assez fréquentes dans les ulcères pour que cette question mérite une étude spéciale. On a vu d'ailleurs plus haut que le professeur Ramel de Lausanne avait trouvé dans la majorité des cas des oïdiomycètes et que ses malades réagissaient à la toxine correspondante.

Ce sont là des faits intéressants, dont l'étude détaillée éclairera peut-être quelque jour l'étiologie et la pathogénie encore si obscure des ulcères de jambes.

III. — MALADES TÉMOINS.

Il y a lieu d'ajouter à cette statistique les intradermo-réactions pratiquées à titre de contrôle sur des sujets sains ou porteurs de lésions n'ayant qu'un rapport lointain avec la question qui nous occupe.

La plupart des sujets ont fait une réaction inflammatoire allant de la petite papule érythémateuse jusqu'au placard inflammatoire d'un diamètre de 3 à 4 centimètres. Mais ces réactions n'ont jamais duré plus de trois à cinq jours et ont toujours présenté un caractère inflammatoire banal.

Un petit nombre de malades n'ont pas réagi du tout et la trace de la piqûre était à peine visible au troisième jour.

C'est pourquoi nous les avons tous considérés comme ayant des réactions négatives. Ces mêmes malades n'ont d'ailleurs pas réagi davantage à la trichophytine et au streptocoque.

Ces recherches ont porté sur 21 cas :

- 5 ulcères de jambe (sans culture) ;
- 4 ulcérations génitales avec adénopathie ;
- 3 ulcérations génitales sans adénopathie ;
- 2 chancres syphilitiques ;
- 2 syphilis secondaires ;
- 1 lichen corné ;
- 1 tuberculide ;
- 1 sujet sain ;
- 1 zona cervical ;
- 1 leishmania.

IV. — MALADES AYANT DES RÉACTIONS ATYPIQUES.

Une série de malades ayant des réactions un peu différentes des cas déjà décrits vont trouver ici leur place. Nous voulons parler des syphilis en activité. Cette catégorie de malades, ainsi que l'avaient bien vu MM. Ravaut, Rabeau et Longhin lors de leurs premières observations, ont des réactions atypiques ou de fausses réactions.

Il semble résulter de nos observations que nous puissions les diviser en deux catégories :

1° Ceux qui paraissent n'avoir aucune lésion à levures et qui, de ce fait, ne sont pas sensibilisés, font très rarement des réactions inflammatoires qui peuvent durer cinq, six jours et plus. Mais cette réaction n'a pas l'intensité des réactions positives habituelles. Par ailleurs elle n'a pas tout à fait les mêmes caractères : on ne voit jamais ce placard de parakératose sèche si caractéristique et souvent tout se borne à un érythème sans induration et sans relief aucun;

2° Ceux qui ont des lésions à levures et qui, en principe, doivent être sensibilisés à la toxine. Ceux-là font bien une réaction vraie, mais c'est une réaction tardive et souvent atypique.

La coïncidence de lésions à levures avec une syphilis en activité étant relativement rare, nous n'avons pu établir une statistique suffisante pour étudier ces faits comme nous l'aurions voulu. Mais ce que nous savons bien, c'est qu'il y a dans l'organisme des syphilitiques un facteur actuellement inconnu qui, en perturbant l'état humoral, vient modifier les résultats de l'intradermo-réaction à la levurine.

CHAPITRE V

Interprétation des Résultats **Intérêt et Valeur de la Réaction** **Les Causes d'Erreur**

a) INTÉRÊT ET VALEUR DE LA RÉACTION.

L'étude de l'intradermo-réaction à la levurine et de ses applications pratiques présente un gros intérêt, tant pour le dermatologiste que pour le biologiste, en raison des réactions cutanées et des manifestations humorales qu'elle met en évidence.

Pour que l'intradermo-réaction à la levurine soit positive, deux conditions sont absolument nécessaires. Il faut premièrement que le sujet soit porteur de levures pathogènes; il est bien évident, en effet, que la présence de levures sur une peau saine ou même l'infection secondaire et récente d'une plaie par le même parasite vivant en saprophyte, ne sauraient influencer sur l'état humoral et consécutivement amener une perturbation décelable par des procédés biologiques.

Deuxièmement, il faut que le sujet soit sensibilisé à la toxine levurique, c'est-à-dire qu'il présente un état humoral tel, qu'il soit capable de réagir à l'action d'un antigène. En un mot, il faut qu'il soit allergique.

On le voit, cet intérêt est double : intérêt étiologique et diagnostique d'une part, intérêt biologique et pathogénique d'autre part.

Quant à l'intérêt thérapeutique, qui est l'application de tout ceci, nous en reparlerons longuement un peu plus loin.

a) *Intérêt étiologique.*

La dermatologie, comme toutes les sciences, évolue par étapes successives. Après avoir classé sous une même étiquette toutes les lésions présentant une même morphologie, on cherche maintenant à dissocier ces tableaux cliniques et à les regrouper suivant l'agent pathogène qui les a provoqués.

Pendant des années on s'est ingénié à trouver la preuve étiologique capable d'emporter le diagnostic. C'est ainsi qu'on a proposé, pour pouvoir affirmer l'étiologie des dermatoses :

- 1° L'inoculation expérimentale;
- 2° La démonstration constante du microbe;
- 3° L'estimation du nombre de germes en comparaison avec des cas témoins.

M. Sabouraud, allant plus loin, a réclamé la biopsie afin de constater coupe, en mains, la présence du microbe ou du parasite in situ.

L'estimation du nombre de germes nous semble à peu près sans valeur, car le nombre de germes n'est pas for-

cément proportionnel à leur virulence. La biopsie offre évidemment une très grande sécurité et constituerait un excellent moyen de contrôle, mais elle est d'une réalisation souvent difficile et les malades ne se prêtent pas toujours à ce qu'ils considèrent comme une petite intervention.

En mai 1929, De Gregorio écrivait : « Dans un grand nombre de cas il est impossible actuellement de savoir si ce sont de simples saprophytes ayant pu, sur un terrain approprié, devenir pathogènes, ou si ce sont des germes banaux qui ne sont intervenus en rien dans la production des dermatoses où ils se rencontrent » (1).

L'intradermo-réaction, méthode excessivement simple et toujours praticable, a tranché le débat en montrant la sensibilisation de l'organisme aux levures.

On voit immédiatement les conséquences pratiques qui en découlent : possibilité de vérifier l'identité de la levure trouvée dans une lésion donnée et de confirmer son action pathogène, possibilité de dépister une levure alors que les cultures n'ont pas été faites ou mal faites.

Possibilité également de déceler la présence d'un foyer cryptogène, foyer qui peut siéger dans des régions inaccessibles à notre observation et dans lesquelles nous ne pouvons pas le dépister par des moyens habituels. En faveur de cette hypothèse, nous avons la présence très fréquente des levures dans la bouche et dans les déjections de sujets qui, « véritables porteurs sains », ne présentent par ailleurs aucune réaction biologique, mais

(1) De Gregorio : Contribution à l'étude des épidermomycoses (Annales de dermat. et syph. N° 5, mai 1929, p. 512).

peuvent, sous une influence quelconque, voir ces levures devenir pathogènes.

C'est un peu l'histoire de ce boulanger qui, à titre thérapeutique, absorbait chaque jour des quantités énormes de levure de bière et qui a présenté une réaction positive à la levurine.

Mais il arrive souvent, c'est le cas pour ce que M. Gougerot appelle « *les complexes dermatologiques des plis* », que l'on trouve plusieurs microbes ou champignons associés dans une même lésion. Là encore, c'est l'intradermo-réaction qui va déterminer le rôle de chacun et mettre en évidence l'élément pathogène.

Enfin, le grand mérite de l'intradermo-réaction à la levurine a été de mettre en évidence le rapport qui existe entre les lésions mycosiques et les éruptions parakératosiques d'origine jusque-là inconnue. En provoquant expérimentalement l'apparition « *des levurides* », M. Ravaut a prouvé d'une façon absolue que ces lésions non parasitaires en elles-mêmes sont des maladies secondes dues à une sensibilisation de l'organisme vis-à-vis des levures, et ceci sans préjudice des autres manifestations cutanées de morphologie identique qui peuvent être attribuées au trichophyton ou au streptocoque.

b) Intérêt biologique et pathogénique.

L'intradermo-réaction à la levurine fait la preuve de la sensibilisation de l'organisme aux protéines des germes mycéliens. « La peau, dit H. Vallée, est un organe autonome d'où les réactions provoquées témoignent des

désordres qui existent dans les profondeurs de l'organisme. »

Cette réaction provoquée par l'injection intradermique n'indique pas seulement un état de réceptivité et d'infection actuelle comme avec la tuberculine ou la malléine. C'est ce qu'on peut appeler une intradermo-réaction régulière, ou encore, avec Gernez, une réaction d'hypersensibilité, c'est-à-dire une réaction d'infection par sensibilisation préalable de l'organisme.

C'est le test excessivement sensible qui va nous permettre de dire si un organisme est oui ou non en état d'allergie; l'allergie étant définie par Bruno Bloch de la façon suivante : « Propriété de certains groupes de cellules de l'organisme vivant de réagir d'une manière spécifique au contact des substances étrangères à cet organe ou à ces cellules; ce qui caractérise ce processus pathologique spécifique, c'est d'être causé par le contact de cette substance exogène avec son anticorps cellulaire spécifique. En effet, le fait essentiel de l'allergie, c'est l'habitété de la cellule vivante de réagir à l'agent étranger (antigène) par la production d'anticorps spécifiques; du contact de l'antigène avec l'anticorps cellulaire spécifique résulte un trouble de la vie cellulaire qui se traduit ordinairement par une réaction inflammatoire » (1).

Après plusieurs injections de levurine, on constate que le sujet réagit de moins en moins fortement et peut même devenir totalement anergique vis-à-vis de cette substance tout en réagissant bien à d'autres produits

(1) Bruno Bloch, allergie, anaphylaxie et idiosyncrasie en dermatologie (Klinische Woch., VII N° 23, 3 juin 1928).

comme la tuberculine ou des protéines divers. C'est là un fait d'ordre général bien connu qui est à la base de toutes les désensibilisations spécifiques. Cette anergie entraîne pour l'homme une immunité durable. Au fur et à mesure que les lésions guérissent, les injections de levurine ne provoquent plus ce phénomène réactionnel et les malades semblent définitivement à l'abri de nouveaux accidents. Les levurides dans le même temps s'effacent peu à peu et disparaissent sans laisser de trace. Ces levurides, en effet, ne sont que la manifestation spontanée ou provoquée expérimentalement par introduction dans l'organisme d'une dose massive d'antigène, de l'état d'allergie révélé par l'injection de toxine.

L'absence de tout germe au niveau des lésions de parakératose, leur apparition spontanée au cours des mycoses, leur disparition sans traitement local avec la lésion initiale et surtout leur reproduction expérimentale par injection de levurine sont autant de preuves en faveur de l'origine toxinique des levurides.

Sans doute on peut ici reprendre toutes les théories émises au sujet des tuberculides ou des trichophytides; théories parasitaires par contact direct du parasite apporté par voie sanguine ou même admettre la possibilité d'une forme filtrante, ainsi qu'on a pu le démontrer pour le bacille de Koch. Mais il ne s'agit là que d'une hypothèse. Bien au contraire, un élément important a été apporté en faveur de l'origine toxinique des lésions de parakératose par l'observation de MM. Ravaut et Koang, à propos « d'eczématides secondaires des jambes

d'origine allergique chez une femme présentant une dermatite artificielle par l'eau de javell » (1).

Cette observation prouve qu'avec un corps chimique pour lequel on ne saurait parler ni de virus filtrant ni de corps microbien, une excitation cutanée sur un terrain spécialement allergisé, peut reproduire à distance des lésions secondes de parakératose.

b) LES CAUSES D'ERREUR

Les causes d'erreur peuvent être dues soit à la toxine levurique, soit à la technique, soit au sujet lui-même.

a) *Erreurs dues à la levurine*

Quelle que soit la technique employée pour la fabrication de la levurine, il faut un véhicule qui, dans le cas présent, est constitué par du bouillon maltosé. Cette substance étant un corps étranger à l'organisme provoque fatalement une réaction de la part de celui-ci, soit pour détruire ce corps étranger, soit pour l'assimiler. Basch a montré dans sa thèse, contrairement à ce que prétendait Cranston Law, que cette réaction est pratiquement négligeable et passe le plus souvent inaperçue. Par contre, il a obtenu des petits placards érythémateux constants par l'injection d'acide phénique. On sait d'autre part que la simple injection d'une solution de chlorure de sodium au taux de 0,2 ou 0,8 provoque une légère tuméfaction.

(1) MM. P. Ravaut et Koang (Bulletin de la Soc. de dermat. et syph., 42 juin 1930, page 653)

Ainsi, à côté de la réaction spécifique, il peut se produire une réaction différente due à une albumine non spécifique, mais biologiquement active, c'est là une fausse réaction qu'il faut savoir reconnaître pour ne pas en tenir compte.

On a beaucoup parlé pour la trichophytine des réactions de groupe. La levurine, de la même façon, provoque des réactions positives, quelque soit le genre de levure en cause. Nous avons vu des levurines réactiver des intradermo-réactions à la trichopyytine et inversement des trichophytines réactives des levurines. Nous avons vu également des réactions simultanées sur le même malade; mais jamais encore nous n'avons pu trouver une réaction positive à la levurine et négative à la trichophytine pour une lésion trichophytique indiscutable.

b) Erreurs dues à la technique

Toute piqûre des téguments constitue un petit traumatisme en miniature. La simple piqûre peut, comme l'a démontré Vallée en médecine vétérinaire, amener un peu d'œdème. Il s'agit là d'une réaction indifférente ou traumatique qui accompagne toujours les deux autres. Mais pratiquement, étant donné la netteté de la réaction spécifique, il n'y a pas à tenir compte de cette légère réaction.

La piqûre, nous l'avons dit, doit être intradermique pour avoir un bon résultat. Si on pousse l'aiguille trop superficiellement, l'épiderme se sphacèle et la petite plaie ainsi formée peut s'infecter, amenant une légère lymphangite qui masque la réaction.

Cette éventualité est rare; beaucoup plus fréquente est l'injection de quelques gouttes de la toxine dans le tissu sous-cutané. On est averti aussitôt de cet incident par l'absence de la petite boule d'œdème qui doit toujours être très nette. La réaction ne se fait pas ou se fait mal, la toxine a diffusé le long du bras; la peau est rouge sur une large surface, quelquefois œdématiée, les réactions focales sont plus fortes et fréquemment le malade accuse un peu de fatigue, de céphalée ou même a, le soir, une petite élévation de température.

Touzard, dans sa thèse, prétend que l'injection de quantités trop grandes d'antigène donnent des réactions positives même chez le sujet normal. Il nous semble que la réaction, qui se produit en effet dans ce cas, est un peu différente de la réaction spécifique et peut en être distinguée. Mais il n'en est pas moins vrai qu'il y a là un facteur dont il faut tenir compte et qu'on peut éviter en cherchant le seuil de négativité sur des sujets sains. Le mieux, à notre avis, est de n'injecter que deux à trois gouttes dans le derme à une dilution convenable préalablement déterminée par la recherche du seuil de négativité.

c) Erreurs dues au sujet lui-même

C'est bien là le facteur le plus important dans la question qui nous occupe. On sait depuis longtemps, depuis qu'on pratique des réactions cutanées, combien sont variables les réactions d'un sujet à l'autre. Certains téguements restent insensibles à bon nombre d'antigènes, tandis que d'autres, au contraire, réagissent même à une simple injection intradermique d'eau distillée ou de sérum physiologique.

Pour toutes les réactions cutanées, Dujardin fait jouer un rôle important au foie dont « la fonction pexique » serait en défaut.

Il est probable que le système vago-sympathique joue également un rôle et un rôle différent, suivant la sensibilité particulière à chaque individu. Au maximum, chez des sujets aux réactions vaso-motrices intenses, ou chez ceux qui présentent cet état si particulier qu'on appelle l'éréthisme cardiaque, cette sensibilité devient presque nulle chez les artério-scléreux et chez certains sujets en parfait équilibre neuro-végétatif.

Dans les quelques minutes qui suivent l'injection il se produit souvent un petit halo rosé, lilacé, qui dure un quart d'heure à 20 minutes, puis disparaît. Ce phénomène de courte durée n'a rien à voir avec la réaction spécifique, il s'agit là d'une vaso dilatation passagère par simple réaction locale.

Nous avons dit par ailleurs ce qu'il fallait penser des réactions chez les syphilitiques et de la prudence qu'il fallait apporter dans l'appréciation de leurs réactions.

Enfin, une dernière erreur peut être observée; elle provient de l'état d'anergie de la peau qui, brusquement, cesse de réagir à l'action des antigènes. Cette anergie peut être transitoire ou d'une durée plus ou moins longue.

En présence de ces faits, dont nous n'arrivons pas toujours à pénétrer le mécanisme intime, une règle absolue de prudence s'impose; c'est de toujours faire une ou plusieurs intradermo-réactions témoins, afin de pouvoir apprécier en connaissance de cause les résultats obtenus et éliminer les fausses réactions.

CHAPITRE VI

Corollaire Thérapeutique

Grâce à l'intradermo-réaction, à la levurine, nous avons une compréhension meilleure des lésions mycosiques primitives et des lésions secondes ou levurides qui les accompagnent. De cette connaissance, il nous faut maintenant tirer un enseignement pratique, pour le plus grand bien de nos malades.

C'est là l'aboutissant de toute œuvre médicale et sa seule raison d'être.

TRAITEMENT NON SPÉCIFIQUE

a) *Local*

Le diagnostic de dermatomycose à levures étant posé, un traitement local tendant à détruire le parasite in situ, s'impose. C'est le traitement de toutes les mycoses et nombreux sont les produits proposés avec des succès différents : réducteurs et antiseptiques divers, pommade de Whitfield, pommade benzoïque ou à la chrysarobine, etc.

Nous avons toujours obtenu d'excellents résultats en

employant la solution de Lugol, suivant la méthode de M. Ravaut. La solution de Lugol :

Iode métalloïdique : 1.

Iodure de potassium : 2.

Eau : 100.

est utilisée, après dilution, en pansements humides que les malades gardent tout la nuit. Cette solution est d'abord employée très diluée pour tâter la susceptibilité du malade et éviter toute irritation, puis peu à peu, si la peau le supporte bien, on augmente la concentration pour arriver à employer la solution pure.

Pendant le jour, pour des raisons de commodité, les malades poudrent leurs lésions avec du talc, ou mieux, avec un mélange de talc, iode et acide salicylique.

Bien entendu, il ne peut être question d'aucun traitement local au niveau des levurides qui disparaissent par le traitement général, en même temps que la lésion primitive.

Tout au plus, on pourra utiliser des antiseptiques, non irritants, pour éviter toute infection secondaire, tels par exemple, le mercurochrome, l'eau iodée ou le Lugol très dilué. Mais c'est là une pratique absolument superflue.

b) *Générale*

Comme médication générale, c'est encore à la solution de Lugol qu'on aura recours. Elle est employée par voie buccale et par voie intraveineuse, ainsi que l'a préconisé M. Ravaut dès 1921 pour le traitement de toutes les mycoses.

Par voie buccale, on en donne X à L gouttes à chacun des repas, dans du lait ou un peu d'eau sucrée.

Par voie intraveineuse on fait 8 à 10 injections, à raison de 3 injections par semaine de 5 à 10 cc. Afin d'éviter l'induration des veines, petit accident, d'ailleurs plus gênant que dangereux, on ajoute à la solution de Lugol un volume égal d'une solution d'hyposulfite de soude à 20 %, stérilisée à une température ne dépassant pas 100°. On supprime ainsi les inconvénients de la méthode et on rend inutiles de ce fait les préparations similaires qui ont été préconisées par différents auteurs.

A l'action de l'iode, l'hyposulfite, qui est comme chacun sait, un très bon désensibilisant, ajoute l'action du soufre excellent anticryptogamique. Ainsi se trouve constitué un médicament de choix dont l'action curatrice est rapide et manifeste.

Même si l'on n'emploie que la médication per os, sans utiliser la voie intraveineuse, on a souvent avantage à donner 1 à 2 grammes d'hyposulfite de soude sous une forme quelconque; cette médication supprime ainsi à coup sûr les accidents d'iodisme, désensibilise le sujet, assure un meilleur transit intestinal et renforce ainsi l'action antitoxique générale.

TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

En entrant dans la pratique courante, l'intradermo-réaction à la levurine ouvre un chapitre nouveau de thérapeutique et tout naturellement on songe, les autres facteurs du problème étant connus, à trouver une médication spécifique des infections mycosiques à levures.

« Inoculer dans la peau, écrivaient MM. Goldenberg et Panisset, il y a quelques années, ce n'est pas seulement

déterminer une réaction locale, c'est provoquer une réaction générale dont le tropisme spécifique créé par le vaccin en porte les effets sur l'organe infesté par le microbe en cause.

« Inoculer dans la peau, c'est solliciter un organe producteur des éléments, cellules ou humeurs, qui confèrent à l'organisme les moyens dont il a besoin pour se libérer des microbes » (1).

A plusieurs reprises, M. Ravaut a fait des essais de thérapeutique par injection de levurine, soit par voie intradermique, soit par voie intra-veineuse aux doses de 1 à 10 gouttes. Bien maniée, la première méthode semble sans inconvénient, mais il n'en est pas de même pour la deuxième. On a vu en effet, ci-dessus, qu'elle peut provoquer chez certains malades sensibilisés des réactions violentes dont il y a lieu de se méfier dans l'avenir.

A notre tour nous avons traité un certain nombre de nos malades par la levurine à raison de 2 à 10 gouttes par injection à dose croissante une à deux fois par semaine. Les résultats ont été assez discordants et nos expériences ont été trop peu nombreuses pour qu'on puisse en tirer un résultat pratique.

Sur les quatre ulcères variqueux qui ont reçu une série d'injections intradermiques, nous avons eu une amélioration, deux cas sont restés stationnaires malgré de fortes réactions focales, un cas s'est aggravé par réaction focale intense avec suppuration qui nous a obligé à arrêter la série.

(1) Goldenberg et Panisset la pratique des inoculations intra dermiques (Paris Médical 1927).

Un intertrigo et un psoriasis secondairement infectés, mais à réaction positive, à la levurine, ont été améliorés sans qu'on puisse affirmer qu'il y ait eu un rapport certain de cause à effet.

Une dermite parakératosique de la jambe, chez laquelle on a trouvé des levures, est suivie depuis plusieurs mois. Elle a eu, à l'heure actuelle, 16 injections intradermiques variant de 2 à 8 et 10 gouttes de levurine à raison d'une injection par semaine. Malgré l'absence de traitement local, l'amélioration se poursuit lentement. Un cas heureux est celui d'un jeune malade atteint d'un placard de dermite chronique de la jambe guéri en 9 injections. Voici le résumé de son observation :

F... Pierre (Obs. 10), âgé de 15 ans, est entré dans le service le 19 février 1930 pour une pyodermite ulcéreuse de la jambe gauche, persistant depuis plus de 4 mois. Le début de l'affection remonte aux derniers jours de septembre 1929.

A cette époque est apparue spontanément à la face antéro-externe de la jambe gauche une petite pustule. Quinze jours plus tard plusieurs petites lésions disséminées sur la jambe et dont on voit encore les cicatrices font penser au médecin traitant, qu'il s'agit de furonculose.

Mais au niveau de la pustule primitive se forme une ulcération qui s'agrandit rapidement. Le malade est successivement traité par des pommades à l'ichtyol, au collargol, des pansements divers, du Borostyrol, etc... On fait une série d'injections d'immunizols Grémy et 12 séances de rayons ultraviolets.

C'est alors que devant l'échec de toute thérapeutique, le jeune malade entre à l'hôpital St-Louis, salle Cazenave, dans le service de M. Ravaut.

A son entrée on constate l'existence de 3 ulcérations.

La plus grande de 12 cm. de diamètre est situé au 1/3 supérieur de la jambe sur la face antéro-externe. Elle est irrégulièrement circulaire ; les bords sont épais crouteux, taillés à pic mais en pente douce vers le fond. Le fond détergé par des pansements humides apparaît rouge, bourgeonnant et couvert de sérosités. La base n'est pas indurée.

Au-dessous s'étendent sur un même plan horizontal 2 ulcérations plus petites de 6 à 8 centimètres, ayant les mêmes caractères morphologiques.

Les 3 ulcérations ont une marche excentrique et ont tendance à se fusionner. On porte le diagnostic d'ecthyma.

Dans les antécédents du malade on ne relève rien d'intéressant.

L'examen médical général montre un sujet en bon état de santé apparente, sauf peut-être un peu de fatigue et surtout d'inquiétude au sujet de son état. La réaction de Wassermann est négative.

On fait des pansements au vin aromatique, puis on alterne le mercure avec l'eau iodée, le nitrate d'argent. Par la bouche on donne des gouttes de la solution de Lugol. Mais les lésions restent stationnaires. Les cultures pratiquées entre temps montrent des cocci banaux et du staphylocoque.

Le 28 mars on pratique des intradermo réactions suivant la technique décrite dans ce travail. L'intradermo réaction au streptocoque donne une petite flambée de 5 à 6 heures. La trichophytine ne réagit pas du tout. Mais au niveau de l'intradermo réaction à la levurine il se produit une magnifique réaction positive. Dès le lendemain de l'injection il se forme un érythème qui augmente rapidement et prend bientôt l'aspect d'un placard rouge, rouge brun, légèrement surélevé et infiltré de 30 millimètres de diamètre.

Le bord régulier, ovalaire est légèrement serpiginieux.

L'ensemble est parakératosique à marche centrifuge.

Le 5^e jour la plaque est centrée par des squames furfuracées.

Le 8^e jour la desquamation a atteint la périphérie du placard.

Le 10^e jour le placard s'est encore un peu étalé. Il devient très prugineux.

A partir du 14^e jour l'élément commence à pâlir, mais la desquamation continue et 1 mois après on peut encore voir au niveau de la réaction une surface légèrement pigmentée à contours parakératosiques.

En même temps que se produisaient ces phénomènes au niveau de l'injection intra-dermique, une réaction focale se faisait sentir au niveau de la plaie pendant 3 à 4 jours.

Les choses en étaient là, lorsqu'au mois d'avril, M. Ravaut examinant de nouvelles cultures découvre des levures. Sur ces entrefaites le malade part 15 jours en vacances chez lui. A son retour les 3 ulcérations se sont fusionnées et forment un placard ulcéré large comme les deux mains. On décide alors de faire une série de levurine et on injecte successivement :

Le 1^{er} mai : 6 gouttes.

Le 13 mai : 8 gouttes.

Le 30 mai : 4 gouttes de la levurine habituelle et 4 gouttes d'une levurine nouvellement fabriquée.

Le 5 juin : à nouveau 4 gouttes de chacune de ces levurines.

A chaque nouvelle injection on constate que la réaction est de plus en plus courte et de moins en moins intense. Cette réaction du 5 juin a une évolution qui ne dépasse pas 6 jours.

Le 8 juin on constate une amélioration notable qui va en s'accroissant les jours suivants. Après une période de suppuration de 2 à 3 jours, le fond de la plaie bourgeonne et des îlots de peau saine apparaissent en plusieurs endroits de la périphérie.

Le 20 juin on reprend les injections mais seulement 3 gouttes de la levurine en raison des réactions inflammatoires très fortes. On continue d'une façon régulière les injections une fois par semaine. Au mois de juillet, après une nouvelle injection la cicatrisation est complète, il ne reste plus qu'une surface pigmentée avec quelques zones desquamatives ».

Etant donné l'échec de toutes les médications employées, la très belle réaction positive à la levurine, la présence des levures au niveau de la lésion et enfin la guérison rapide après une série d'injections de levurine, nous croyons pouvoir attribuer la guérison à l'action de la toxine levurique.

Le but, en effet, de cette « levurinothérapie » est la recherche d'une immunisation active permettant au sujet, tout en supprimant les réactions allergiques, de lutter victorieusement contre les produits nuisibles étrangers à son organisme et de le débarrasser des dermatophytes indésirables.

Cette action est analogue, en principe, à celle que l'on tente de réaliser par l'antigène méthylique de Boquet et Nègre ou encore à celle que cherche à obtenir M. Jausion avec sa panclasine.

Les échecs dans cette voie ne doivent pas décourager les chercheurs, les faits biologiques ne sont pas simples; le mécanisme intime des choses de la nature nous échappe en partie. Si les résultats semblent quelquefois contradictoires, c'est que le plus souvent plusieurs facteurs entrent en jeu et que leur action diversement dosée provoque des résultats dissemblables.

L'avenir, nous n'en doutons pas, donnera la solution du problème, mais dès maintenant et grâce à l'intra-dermo-réaction, nous savons que nous sommes dans la bonne voie puisque orientés vers une thérapeutique rationnelle.

Conclusions

1° L'intradermo réaction à la levurine est une méthode biologique à la fois simple, très sensible, toujours praticable et sans danger, mais dont les résultats doivent être interprétés;

2° La réaction à la levurine est la preuve la plus décisive du rôle pathogène des levures jusqu'alors si souvent contesté;

3° La réaction à la levurine témoigne d'une sensibilisation spéciale de l'organisme par les levures, soit qu'il s'agisse d'une éruption ancienne, ou de l'éruption étendue d'une maladie actuelle.

Elle traduit très exactement l'état d'allergie du sujet en cause. Nos observations en font foi, puisque nous avons eu :

Sur 24 malades porteurs de levures.....	}	15 I. R. +
		9 I. R. —
Sur 35 malades sans levures microscopiquement décelables.....	}	5 I. R. +
		30 I. R. —

Et 21 malades témoins ayant tous des I. R. négatives.

4° Il y a lieu pour éviter les erreurs d'interprétation de toujours procéder avec méthode, de rechercher par

des cultures appropriées ou des examens sur lame, les agents pathogènes possibles, de pratiquer, le cas échéant, des recherches biologiques de contrôle et de toujours faire, règle absolue, une intradermo-réaction témoin avec la trichophyline, ou l'antivirus à streptocoque ;

5° Il faut se rappeler que les syphilitiques ont une façon spéciale de réagir et ayant mis de côté toutes les causes d'erreurs possibles, rejeter comme douteuses toutes les réactions atypiques, les fausses réactions inflammatoires et les réactions frustes ;

6° Les réactions typiques sont caractérisées essentiellement par l'apparition au 3° ou 4° jour d'un placard érythémato-squameux à évolution centrifuge, avec parakératosé sèche et prurit sans douleur, dont on doit toujours trouver la trace au 14° ou 15° jour, et souvent beaucoup plus tard encore ;

7° Cette méthode présente de nombreux avantages. Elle constitue un puissant moyen de diagnostic pour l'identification et la différenciation des germes. Elle montre le rôle considérable joué par les levures en pathologie cutanée. Elle permet, le même agent pouvant provoquer des aspects morphologiques différents, suivant le terrain, de dépister les formes atypiques et de mettre en évidence les foyers cryptogènes ;

8° Elle a permis, en mettant en évidence le phénomène de sensibilisation, de classer certaines éruptions parakératosiques comme manifestations secondaires ou « levurides » et d'éclairer leur pathogénie par la reproduction expérimentale de ces phénomènes ;

9° Du même coup, les maladies à levures, de maladies localisées aux téguments, sont passées dans la pathologie au rang de maladies générales biologiquement décelables;

10° Enfin, nous sommes maintenant orientés vers une thérapeutique rationnelle spécifique qui constitue la « levurinothérapie ».

A mesure que les expériences se multiplieront dans cette voie, toutes ces choses se préciseront, la vérité apparaîtra plus claire et nous serons mieux en mesure, grâce à un diagnostic précis et à une thérapeutique spécifique, de guérir rapidement nos malades.

Ainsi que le dit Claude Bernard, dans son introduction à la médecine expérimentale : « La vérité n'est jamais que relative au nombre d'expériences et d'observations qui ont été faites. Si jusqu'à présent aucune observation n'a démenti la vérité en question, l'esprit ne conçoit pas pour cela l'impossibilité que les choses se passent autrement ».

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

Bibliographie ⁽¹⁾

1) LES LEVURES PATHOGÈNES :

1848. CLAUDE BERNARD. — Injection expérimentale de levure de bière chez les animaux. (Archives générales de médecine), 1840.
1872. POPOFF. — Injection expérimentale de levure. (Berlin Klin Wochenschrift, p. 513).
1889. TOMMASOLI. — Monatschr. f. prakt. Derm. n° II, p. 19.
1893. ACHALME et TROISIER. — Sur une angine parasitaire causée par une levure et cliniquement semblable au muguet (Arch. de médecine exp. et d'anat. pathol., V. I., 1893, p. 29).
1894. BUSSE. — Ueber parasitäre Zellschlüsse und ihre Züchtung. (C. Bl. f. Bakter. und Parasit., XVI, p. 175).
1895. CURTIS. — Note sur un nouveau parasite humain. *Megalococcus myxoïdes*, trouvé dans un néoplasme de la région inguino-crurale. (Soc. de Biologie, n° 715).
1896. GILCHRIST. — Levures dans un cas de dermatite. *Scrofulo-derma chronique*. (The Johns Hopkins hospital Report, vol. I, Baltimore).

(1) Cette bibliographie est volontairement incomplète : Etant donné les nombreux travaux publiés sur les levures ainsi que sur la trichophytine et les trichophytides, nous n'en avons retenu qu'un certain nombre parmi les principaux.

1896. GILCHRIST and Stockes. — Levures dans un cas de *Pseudo lupus vulgaris*. (Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, vol. VII, n° 64, p. 129).
1900. VUILLEMIN et LEGRAIN. — Sur un cas de saccharomycose humaine. (Arch. de Parasit., III).
1901. KRAEPELIN. — Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiat., p. 711.
1901. HANNA. — Oïdiomycosis of Skin and its fungi. (Journ. méd. Rés., n° 6, p. 378).
1902. BUSCHKE. — Die Blastomycose. (Bibliotheca medica Stuttgart).
1903. HEUBNER. — Über einenn Fall von sooralgemeine infection (Deutsch. med Wöchens, n° 33 et 34).
- 1904 DUBREUILH. — Blastomycosé cutanée. (Annales de Derm. et de Syph.).
1904. DUBENDORFER. — Ein Fall von Onychomycosis blastomycetica. (Zentr. f. Der., Bd. VII), p. 790).
1906. HUDELO, DUVAL et LAEDERICH. — Blastomycose à foyers multiples. (Bulletin Soc. de méd. des Hôp. de Paris, 2 juillet, p. 723).
- 1906-07-08-09. DE BEURMANN et GOUGEROT. — Sur une levure pathogène proche de l'oïdiomyces (Annales de derm. et de syph. (Société méd. des Hôp.).
1907. SELENEW. — Onychia blastomycetica (Journ. Russe de derm., janv.).
1907. SARTORY et DEMANCHE. — Etude d'une levure isolée d'un pus de péritonite par perforation de l'estomac. (Bull. de la Soc. de Mycol. Fr., t. XXIII, 4° fascicule).
1907. JACOBI. — Eine besondere Form der Trichophytie als Folgeerscheinungen des permanenten Bades. (Arch. f. Derm. u. S. t. 84, p. 289).
1907. FORBES. — Réunion de la section derm. de la soc. Royale de méd. (juin).

1907. KÜSTER. — Untersuchungen über ein bei Anwendung von Sauerbadern beobachtetes Ekzem. (Münch. Med. Wochens., t. 32, p. 1571).
- Über die Ursache der Hauterkrankung bei Anwendung von Dauerbadern. (Arch. f. Hyg., t. 62, p. 365).
1908. PHALENS et NICHOLS. — Blastomycosis of skin in Philippine Islands. (Philippine G. Sc., n° 3, p. 395).
1908. CAILLIAU F. — Le sort des levures dans l'organisme et leur emploi en thérapeutique. (Th. de Paris, n° 161).
1908. CIARROCHI. — Dermatosi simétrica del terzo spazio interdigitale della mani. (Giorn. Ital. d. mal. ven., p. 239).
1908. CLERC et SARTORY. — Etude d'une levure isolée au cours d'une angine chronique. (C. R. Soc. Biol., 25 janvier).
1908. MENDES DA CORTA. — Bericht der Niederl. ver. f. Dermatologen (25 Allg. Versanne Ned. Fijdschrift voor Geneeskunds D. I., p. 955).
1908. WHITFIELD. — Unusual case of trichophytic infection. (Lancet, n° 11, p. 237. Brit Journ. Derm., n. 20, p. 274).
1909. LAEDERICH-DUVAL et RUBENS. — La mycose de Gilchrist. (Revue de Méd. 29^e année, n. 10). Blastomycose des Américains.
1909. FORBES. — Brit. Journ. Dermatol., n° 21, p. 221.
1910. CASTELLANI. — Observations on fungi of the genus *Endomycès* affecting man in the tropics. (C. Bl. fur. Bakt I Orig., T. LVIII, 1 fascicule, 1^{er} avril).
1910. BECK. — Über das Erythema mycoticum infantile Derm. (Studien Unna Festschrift., t. 20, p. 494).
1911. IBRAHIM. — Über eine Soormykose der Haut in frühen Säuglingsalter. (Arch. f. Kinderheilk., t. 55, p. 91).

1911. BALZER, BURNIER et GOUGEROT. — Levure Parendomyces Balzéri dans une affection gommeuse épidermique ulcéreuse de la cuisse. (Soc. méd. des Hôpitaux de Paris).
1912. BALZER, GOUGEROT et BURNIER. — Nouvelle mycose dû au parendomyces Balzeri. (Annales de D. et S., n° 3, p. 282).
1912. PELLIER. — Sur une nouvelle forme parasitaire des onychomycoses. (Annales de der. et syph., p. 503).
1913. JOSEPH MAX. — Dermatologische Diagnostik. (Deutsch. méd. Wochens., 1913, n° 10).
1914. KAUFFMANN WOLF. — Pilzkrankungen der Hände. (Dermat. Soc. Réf. Derm. Zeits., t. 21, p. 932).
1914. GARIN. — Le champignon du muguet et ses manifestations anatomo-cliniques chez l'homme. (Gazette des hôpitaux, n° 48, p. 789).
1914. HUDELO et MONTLAUR. — Epidermomycose eczématoïde par parasite du genre levure. (Bulletin de la Société de Derm. et Syph., 4 juin 1914, p. 403).
1914. GOUGEROT et CANCEA. — Epidermomycose due à un parasite levuriforme. (Bulletin de la Soc. Derm. et Syph., 7 mai 1914 et 2 juillet 1914, p. 43 et 335).
1914. GOUFEROT. — Parasacharomyces intertrigini. (Congrès des dermatologistes de langue française, p. 43 et 30).
1914. HOHLFELD. — Compte rendu de séance de la Société de Pédiatrie de Saxe-Thuringe (Deuts. med. Wochens., B. D. 39, p. 1779).
1915. BECK. — Neuere Beiträge zur Kenntnis des Erythema mycoticum infantile (Derm. Wochens., t. 60, p. 301).
1915. BOURGEOIS. — Über onychomykosis saccharomycetica. (Derm. Zeitsch., t. 22, p. 411).

1915. SCHAMBERG. — Mémoire sur le Thrush cutané.
(Arch. Pédiatrie, tome 32, p. 617).
1915. KAUFFMANN WOLF. — Zur Klamifizierung einiger Dermatomykosen. (Dermat. Zeits., t. 22, p. 441).
1916. BLOCH. — Co. Bl. Schweiß. Aetize, t. 46, p. 273.
1916. MUIJS. — Endomyces albicans als Ursache einer Epidermycosis inguinalis. (Derm. Wochs., 1918, t. 66, p. 65). Communication au Congrès de dermatologie des Pays-Bas).
1916. PETGES. — Mycoses de l'armée. (Réunion médico-chirurgicale de la V^e armée, 20 avril 1916).
1917. FABRY. — Über Erosio interdigitalis blastomycetica seu saccharomycetica. (Munch. med. Wochens., t. 66, p. 321).
1918. FABRY. — Weitere Mitteilungen über Erosio interdigitalis blastomycetica. (Dermat. Wochens., t. 66, p. 321).
1918. PETGES et GRATIOT. — Les eczèmes mycosiques (épidermo-mycoses eczématiformes). (Groupement médico-chirurgicale de la région, Nantes, 15 octobre 1918).
1918. HUDELO, SARTORY et MONTLAUR. — Epidermomycose eczématiforme provoquée par une levure du genre saccharomyces. (C. R. Académie de Médecine, octobre 1918, p. 361).
1919. BERENDSEN WEITERE. — Mitteilungen über Erosio interdigitalis blastomycetica. (Arch. f. dermat. U. ; S., t. 126, p. 751).
1920. CASTELLANI. — Castellani and Chalmer's Manual of tropical medicine. (Ed. 3 New-York, William Wood and C^o, p. 2092).
1920. LOMBARDO. — Per la conoscenza della endomicosi cutanea. (Communication faite à la XVII^e réunion de la Soc. de der. et de S. Italienne Bologne 1920, Jubilé de Mazocchi Faenza, Pozzo et Fils édit., 1921).

1920. TANNER et FEUER. — Culture studies on an infection of the skin by *Endomyces albicans*. (Arch. Derm. et Syph., n° 1, p. 365).
1921. DUBREUILH et JOULIA. — Intertrigo mycosique. (Bulletin de la Société de derm. et Syph., mai 1921, p. 193).
1921. ALEXANDER. — Über interdigitale Soormykose. (Dermat. Wochens, 1921, t. 13, p. 984).
1921. FREI. — Ein Soormykose der Nagel bei einer Salvarsan Dermatitis. (Arch. f. d. u. s., t. 1929, p. 404).
1921. KUMER. — Über die Wasserbettmycose. (Arch. f. d. u. s. t. 136, p. 12).
1921. KUMER. — Über eine Form des chronischen Paronychie. (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. med. u. Chir., t. 33, p. 160).
1921. LOMBARDO. — Dermite endomicetica interdigitale XVIII. Réunion de la Soc. It. de derm. Rome déc. 1911, (Giorn. Ital. de mal. ven., 1922, Fasc. 2).
1921. MIESCHER. — Ref. dermat. Zentralbl., t. 1, p. 60.
1921. MIESCHER. — Miliaria rubra oïdiomycetica. (Derm. Wochen ; t. 73, p. 1265).
1921. PETGES. — Epidermomycoses dues à des levures. (Paris Médical, mars 1923, p. 256).
1921. PLAUT. — Arch. f. dermat. und. Syph., Bd. 131, p. 378).
1921. STAHEL. — Drei Fälle von Hautentzündung verewacht durch oïdien. (Derm. u. syph.) t. 134, p. 407).
1921. VOLKMANN. — Über eine besondere form der chronischen Paronychie. (Zu der Arbeit van Kumer, Mitt a. d. Grenzgeb. d. med. in. chir., t. 33, p. 662).
1921. STICKEL. — Zur Frage der Erosio interdigitalis blastomycetica. (Derm. Wochens, t. 72, p. 257).
1922. ALEXANDER. — Interdigital Soormykose. (Arch. f. der. u. s. 1922, t. 38, p. 410).

1922. ALEXANDER. — Beiträge zur Klinik und diagnose der Soorkankungen der Haut. (Derm. Wochen, 1922, t. 75, p. 1125).
1922. DUBREUILH et JOULIA. — De l'intertrigo mycosique. — Forme nouvelle épidermophytique, due à une levure. (Annales de der. et Syph, n° 4, avril 1922, p. 145).
1922. BURNIER et LANGERON. — Epidermite dyshidrosiforme des pieds due à une blessure. (1^{er} Congrès des Derm. et Syph. de langue française, Paris, juin 1922).
1922. FAVRE. — Sur une forme vesico pustuleuse de l'intertrigo mycosique de Dubreuil. (1^{er} Congrès des derma. et s. de Langue française, Paris, juin 1922).
1922. ENGMANN (M. F.). — A peculiar fungus infection of the skin. (Archives Dermatol. and Syphil., avril 1922, n° 4, p. 370).
1922. GREENBAUM et KLAUDER. — Yeast infections of the skin. (Archives de derm. et de syph., 6 mars 1922, n° 3, p. 333).
1922. GOUGEROT. — Les dyshidroses (sans mycose) et les épidermomycoses dyshidrosiformes ; les cas mixtes ou dyshidrosiformes ; les cas mixtes ou dyshidroses secondairement infectés. (1^{er} Congrès des derm. de langue Française, Paris, p. 43).
1922. KUMER. — Die Soormykose der Haut. (Arch. f. d. u. s., tome 140, p. 137).
1922. MITCHELL. — Erosion Interdigitale. (Arch. derm. u., S. décembre 1922, n° 6, p. 675).
1922. MITCHELL. — Nouvelles études sur les épidermomycoses des mains et des pieds. (Archives of dermatology an syphilology-February, 1922, vol. 5, n° 2, p. 174).
1922. PETGES. — Rapport sur les épidermomycoses. (1^{er} Congrès des derm. et S. de langue française, Paris, juin 1922, Masson, 1923).

1922. PAMONKTCHEFT. — Contribution à l'étude de la forme vésiculo-pustuleuse de l'intertrigo mycosique. — (Thèse de Lyon, 1922).
1922. RAZKA. — Soormykose der Haut. (Dermatol Wochens, Bd. 74, n° 24, p. 561).
1922. TILLMANN. — Bermerkung zur Arbeit Kumer. — Ch. paronychie Mit a. d. Grenzgeb d. Méd. u. Chir., t. 34, p. 596).
1922. WEIDMAN. — Resemblance of yeast in cutaneous scrapings to Hyphomycètes. (Arch. f. Dermat. und Syph., n° 5, p. 325).
1922. WILLIAMS. — The diagnosis of some eruption on the hands arms feet. (Archives of dermat. a. syph., 5 février, 1922, n° 2, p. 161).
1923. DUBOIS P. R. — Des épidermites à levures. (Th. de Paris, 1923, n° 294).
1923. GUGGENHEIM. — Uber Onychomykosis ædiomycetica. (Arch. f. d. u. s., t. 142, p. 308).
1923. HOLBERT. — Réunion de la Société de dermatologie de Silésie. (Breslau, juin 1923).
1923. LANGE. — Soormykose der Haut. (Derm. Wochens, t. 76, p. 429).
1923. LITTANER. — Zentralbl. f. Gyn., n° 47.
1923. LOMBARDO. — Nuove osservazioni di endomicosi cutanea (Giorn. Ital. de mal. ven., t. 64, p. 563).
1923. PETGES. — Epidermomycoses dues à des levures. (Paris-Médical, mars 1923, p. 256).
1923. SABOURAUD. — La question des intertrigos mycoses. (Annales der. et s., n° 7, juillet 1923, p. 425).
1923. TOURAINE et DESVAUX. — Contrib. à l'étude des épidermomycoses à levures à champignons levuriformes. (Th. de Paris, 1923, n° 203).
1923. ZAPPA. — Ricerche sulla sistematica del Saccharomyces albicans in rapporto della morfologia alle medesime atti sita biochimiche. (Pathologica, n° 338, p. 601-604).

1923. ZINGALE. — Sulle épidermomicosi della mani e dei piedi con speciale riferimento a due di esse descritte da Kaufmann Wolf. (Giorn. ital. d. mal. ven., t. 64, p. 829).
1924. DUBREUILH. — La question des intertrigos mycoses. (Annales de dermat., n° 2, février 1924, p. 65).
1924. ENGELHARDT. — Ein Beitrag zur actiologie oberflächlicher haut blastomycosen und haut soormykosen. (Arch. f. d. u. s., tome 146, p. 313).
1925. BENEDECK. — Vulvo vaginite isolée oïdiomycétique et balano posthite oïdiomycétique par infection conjugale chez des sujets sains. (Derm. Wochens, 21 mars 1925, tome 80, n° 12).
1925. KINGERY et THIENES. — Mycotic Paronychia and Dermatitis. (Arch. d. an. s., n° 11, p. 186).
1925. SHELMINE. — Thrush infections of the skin. (Arch. Derm. and. syphil., vol. 12, n° 6, p. 789). Travail du laboratoire du professeur Riehl à Vienne.
1926. JOULIA. — Des épidermomycoses à levures du type oïdium. (Thèse de Bordeaux).
1926. ENGELHARD et BRACKERTZ. — Allergie et immunité dans les maladies à levures. (Ann. de dermat., 1927, p. 659. (Derm. Wochens, n° 11, 13, mardi. 1926).
1926. RAMEL. — Blastomycose de la peau, ses manifestations allergiques. (Ann. de dermat., 1926, p. 366).
1928. SABOURAUD. — Les dermatophytes. (Annales, 1928, p. 657, 769, 1929, p. 236-345-481-569).
1928. BENOIT. — Recherches sur l'action anti infectieuse d'un extrait de levure à base de lipoides et d'ergostérine. (Communication à la Société de Biologie de Lille, 13 février 1928).
1928. LEMOINE. — Traitement des maladies infectieuses par un extrait de levure à base de lipoides et d'ergostérine. (Communication à la Société de thérapeutique de Paris, 14 mars 1928).

1928. DELABY. — De l'action anti-infectieuse d'un extrait de levure à base de lipoides et d'ergostérine. (Antitoxine du prof. Lemoine de Lille. (Th. de Paris, 1928, n° 456).
1928. ESTÈVE. — Extrait de levure à base de lipoides et d'ergostérine. (Thèse de Montpellier).
1929. GREGORIO (de). — Contribution à l'étude des épidermomycoses. (Annales derm., n° 5, mai 1929, u. 515 (Revue).
1929. GREGORATO. — Dermatophytes et dermatomycoses. (Annales de derm. et syph., 1929, p. 18).
1929. JADASSHON et BECK. — Epidermophytides des mains. (Arch. für derm. und syph., 1^{er} septembre 1929, p. 16).
1929. TOUZARD. — Intradermo réactions dans les pyodermittes et les épidermomycoses. (Thèse de Paris, n° 441).
1930. GUGEROT. — Les complexes dermatologiques des plis et leur traitement. (Monde Médical, n° 777, 15 septembre 1930).
1930. ETHEL M. ROCKWOOD (Boston). — A study of fungus infected nails. (Arch. d. derm. and. syph., vol. 22, n° 3, p. 395).

2) TRICHOPHYTINE ET TRICHOPHYTIDES :

1902. PLATO et NEISSER. — Versuche ubër die Herstellung und Verwendung von trichophysin. (Arch. f. derm., 1902, Bd. 60).
1902. NEISSER. — Plato's Versùche über die Herstellung und Verwendung von trichophysin. (Arch. f. derm., un syphilis, p. 63).
1903. TRUFFI. — Sur la trichophytine. (Revue pratique des mal. cutanées et syph.).

1907. JADASSOHN. — Die tuberkulose der Haut (Berliner Klin. Wochen, Bd. IV).
1908. BRUNO BLOCH. — Die trichophytien. (Mediz. Klinik, n° 51, 1).
1910. AMBERG. — The cutaneous trichophytin réaction journal of Expt. Méd., XII, p. 135.
1912. BRUNO BLOCH. — Die trichophytien und verwandte Pilzkrankungen der Haut. (Corresp. Blatt. f. Schweiz. Aertze, n° 1).
1912. PRYTEK. — Zur Kenntniss der Immital. nach. trichophytien infektionen. (Arch. f. dermat., Bd. 113).
1912. MAILER. — Über Spezifische Réaktion bei trichophytie. (Congrès intern. de Rome).
1914. JADASSOHN. — Über die Tuberkulide. (Arch. f. d. u. syph., Bd. 119).
1914. TRUFFI. — Ricerche sulla tricoftina. (Clin. méd.).
1915. MIESCHER. — Die trichophytin reacktion in Blutbild. (Dermat. Wochen, p. 1011).
1916. RASCH. — Secondary lichensid Trichophytide in association with Kérion celsi. (British Journal of Derm.).
1917. CHABLE. — Ueber kerion celsi in lichenoides exanthem bei andouin'scher Mikrosporre. (Derm. Zeitsch., Bd. 34).
1917. PEDERSEN. — Zun Studium der Pathogénèse des Secundaren Trichophytide. (Derm. Zeitsch., p. 731, Bd. 34).
1918. JADASSOHN. — Über die Trichophytien. (Berl. Klin. Woch., p. 489).
1919. PULVERMACHER. — Zur Klinik u. Pathogenese der Trichophytide. (Derm. Zeitsch., Bd. 27).
1920. SUTTER. — Pathogénèse der Trichophytide. (Arch. f. der. u. s., p. 735, Bd. 127).
1921. BLOCH. — Les trichophytides. (Annales de dermat. et de s., n°s 1 et 2, p. 1 et 55).

1921. BLOCH. — Zur pathogénèse der Trichophytide. (Arch. f. derm. u. syph.).
1921. SESSENER. — Zur pathogénèse der Trichophytide. (Arch. f. d. u. s., p. 416).
1921. MARKERT. — Recherches expérimentales sur la valeur diagnostique de la trichophytine. (Manschn. Med. Woch., n° 40).
1921. ARNOLD. — Die intradermale Trichophytin réaktion beim Kinde. (Arch. für Derm. und. Syph., 1921, p. 135).
1921. MARKUT. — Recherches expérimentales sur la valeur diagnostique de la trichophytine. (Munchen Med. Woch., 1921, n° 40).
1922. FORDYCE. — Trichophytide. (New-York Derm. Soc., 16 mai).
1923. MARIANI. — Valeur diagnostique et thérapeutique de la trichophytine. (Giorn. Ital. dei. mal. della. pelle, 1923).
1923. MARTINOTTI. — Ricerche sul processi immunation della cuti del tignosi. (Giorn. Italiano della malatt. ven. et della pelle, XIV^e fas., 2 mars 1923, p. 132).
1923. MONTPELLIER et BOUTIN. — Réactions biologiques et essai de vaccinothérapie dans le favus. (II^e Congrès de Derm. et Vén., Strasbourg).
1924. FALCHI. — Considérations sur la trichophytine de Polacci (Giorn. Ital. dei. Mal. della pelle, avril, p. 716).
1925. BASCH. — Les réactions humorales au cours des trichophyties. (Thèse de Paris, 1925).
1925. AMBROSOLI. — Favide réazione cutanéa generalezza alla tigna favosa. (Giorn. Ital. della mal. vener. et della pelle, mars, p. 132-146).
1925. LABOUCHÈRE et SCHOFF. — Trichophytine. (Arch. f. Derm., p. 145).

1927. SLOÏMOVICI et ULLMO. — Intradermo réaction à la trichophytine. (Ann. de dermat. et de syph., octobre, p. 554).

1927. TARANTELLI. — Allergie par la trichophytine. (Ann. dermat., p. 657).

1928. PER et BRAUDEQ. — Trichophytine et dermato-mycoses. (Acta Derm. Vén., juin).

— Valeur diagnostique et thérapeutique de la trichophytine. (Acta. dermat. Vénér., juin, p. 1).

1928. RAVAUT-BASCH et RABEAU. — Etude clinique et biologique d'une épidémie de trichophytie cutanée due au trichophyton nivéum Radians. (Annales de dermatologie et syphiligraphie, n° 11, novembre).

1929. RAVAUT-BASCH et RABEAU. — Epidémie de trichophytie cutanée déterminée par le trichophyton Niveum Radians Polymorphisme des lésions. Réactions humérales. (Presse médicale, n° 39, 16 mai, p. 609).

3) LÉVURINE ET LEVURIDES :

MM. P. RAVAUT et H. RABEAU. — Parakératoses psoriasiformes, sèches et levurides. (Presse Médicale, n° 91, 14 novembre 1928, p. 1443).

— Réactions cutanées à type de parakératose et d'eczéma, provoquées par l'injection intradermique de levurine chez une malade atteinte depuis 14 mois d'intertrigo et d'eczéma. (Réunion dermatologique de Lyon, 27 janvier 1929. Bulletin, p. 170).

— Parakératoses eczématiformes provoquées par des injections intradermiques de levurine. (Presse médicale, n° 23, 20 mars 1928, p. 372).

- M. RAVAUT. — Les eczématides secondaires, d'origine allergique survenant au cours des intertrigos à levures (levurides). (Bulletin de l'Académie de Médecine, 4 juin 1929, n° 21, p. 680, Presse Médicale, n° 45, 5 juin 1929, p. 753).
- MM. RAVAUT, RABEAU, LONGHIN et SLOIMOVICI. — Recherches microbiologiques et humorales concernant les levures chez 137 malades atteints de diverses dermatoses. (Société Française de dermatologie et de syph., 13 juin 1929).
- M. RAMEL R. — Du rôle des levures dans la pathogénèse des dermatoses. (Revue médicale de la Suisse Romande, 25 décembre 1929, n° 14).
- MM. RAVAUT et LONGHIN. — Intradermo réactions positives à la levurine chez deux malades atteints d'intertrigos avec présence de levures. Eruption secondaire à type de parakératose pityriasiforme chez l'un d'eux. (Société de dermatologie et de syphiligraphie, séance du 13 février 1930).
- MM. RAVAUT et HESSE. — Très violent choc humoral déterminé par une injection intraveineuse de levurine chez un malade présentant depuis 14 ans des intertrigos à levures et de fortes réactions cutanées à la levurine. (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 13 mars 1930, Bulletin, p. 385).
- MM. RAVAUT et CIVATTE. — Lésions histologiques des levurides. (Bulletin de la Soc. de Derm. et de Syph., mars 1930, p. 389).
- MM. RAVAUT, RABEAU et LONGHIN. — Intertrigos streptococciques des sillons rétro-auriculaires et axillaires. Eczématides secondaires du thorax. Réactions biologiques. (Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, Séance du 8 mai 1930, Bulletin, p. 559).

MM. RAVAUT, RABEAU, LONGHIN et KOANG. — Intertrigos à localisations multiples, eczématides secondaires des bras et des jambes. Présence de levures et de streptocoques dans les intertrigos. Réactions biologiques. (Société de Dermatologie et Syphil., séance du 8 mai 1930. Bulletin, p. 561).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I. — INTRODUCTION A L'ÉTUDE DES INTRADERMO-RÉACTIONS A LA LEVURINE	13
Les épidermophyties à levures, leur histoire. Réactions biologiques : intradermo-réactions. D'où en est la question : le levurine.	
II. — LA LEVURINE. SES APPLICATIONS PRATIQUES.....	23
Choix de la culture. Préparation. Titrage. Lieu d'injection. Mode d'injection et doses.	
III. — LA LECTURE DE LA RÉACTION. MARCHE D'UNE RÉAC- TION TYPE	33
I. Description clinique. Réaction locale. Réaction focale. Réaction générale. Apparition des levurides. II. Histopathologie des intradermo-réactions à la levurine.	
IV. — LES FAITS OBJECTIFS. RECHERCHES DE CONTRÔLE. STATISTIQUES	48
Les recherches de contrôle	Examen direct. Cultures. Réactions humérales. Les I. R. témoins.

1. Malades ayant des lésions } 1. R. +
à levures constatées..... } 1. R. —
2. Malades n'ayant pas de levure } 1. R. +
dans les lésions..... } 1. R. —
3. Malades témoins.
4. Malades ayant des réactions atypiques.

V. INTÉRPRÉTATION DES RÉSULTATS. INTÉRÊT ET VALEUR DE
LA RÉACTION. LES CAUSES D'ERREUR..... 63

Intérêt..... } Etiologique et diagnostic.
 } Biologique et pathogénique.

Cause d'erreur dues } à la levurine.
 } à la technique.
 } au sujet lui-même.

VI. COROLLAIRE THÉRAPEUTIQUE..... 73

Traitement non spécifique :

Local.

Général.

Traitement spécifique.

CONCLUSIONS 81

BIBLIOGRAPHIE 85

I. Les levures pathogènes.

II. Trichophytine et trichophytides.

III. Levurine et levurides.

TABLE DES MATIÈRES..... 101

